

A microbiota intestinal como aliada no tratamento da Doença de Alzheimer

Autores: Sabrina Sehn Hilgert¹, Daniel Penteado Martins Dias²

Colaboradores: Ana Karen de Medeiros³, Celso Aurélio Emídio Lopes⁴

^{1,2,3,4}Centro Universitário Barão de Mauá

¹sabrinasehnhilgert@hotmail.com, Medicina, ²danielpenteado@gmail.com

Resumo

A evolução científica permitiu maior compreensão sobre o papel da microbiota intestinal em nosso organismo, alavancando-a como protagonista em terapias. Assim, este estudo teve como objetivo demonstrar sua influência na clínica de portadores da Doença de Alzheimer. Ensaio clínico utilizando probióticos demonstraram importante remissão de sintomas. O transplante de microbiota fecal requer validação clínica, apesar de demonstrar eficácia em relatos de casos isolados.

Introdução

As pesquisas envolvendo o trato gastrointestinal, e suas influências sistêmicas, vêm sendo desenvolvidas há muito tempo. Ainda no século XVII, Antoni van Leeuwenhoek escreveu sobre “animálculos” – bactérias – que identificou em sua cavidade oral com auxílio de seus microscópios artesanais, identificando diferenças entre elas e algumas bactérias que observou nas fezes (LEEUWENHOEK, 1683). O século XIX foi marcado por publicações que impulsionaram as bases das percepções da interação entre microrganismos e o hospedeiro, abordando principalmente o papel do germe na doença, mas também a importância dos microrganismos na fisiologia. A publicação “A flora and fauna within living animals”, detalhando anatomia, ciclo reprodutivo e aspectos específicos de “entozoários”, “ectozoários” e “entófitos” de humanos, foi primordial para induzir pesquisas voltadas ao que viria a ser definida como a microbiota humana (LEIDY, 1853). Pasteur e colaboradores, em 1879, descreveram vibriões e suas repercussões negativas quando presentes em feridas, apoiando a “teoria dos germes”, mas também sugeriram que alguns microrganismos poderiam ter importância em processos fisiológicos humanos, não apenas em patologias (PARIENTE, 2019).

Entretanto, com a publicação dos postulados de Henle-Koch e o sucesso da utilização dos mesmos na identificação da relação entre um bacilo e a tuberculose (KOCH, 1882), ocorreu um direcionamento dos pesquisadores da época, que passaram a se dedicar à busca por agentes causadores de patologias, o que levou à “primeira

era de ouro da microbiologia”. Nesse período, o estudo da relação benéfica entre microrganismos e humanos permaneceu em segundo plano, caminhando mais lentamente até 1916. Isso porque, nesse ano houve a correlação da presença de determinadas cepas bacterianas com a inibição da replicação da Salmonella, já sabidamente relacionada à disenteria (NISSLE, 1916). Ao obter-se êxito em isolar esta cepa, *Escherichia coli*, de um soldado que não havia sucumbido à disenteria, Nissle passou a cultivá-la em ágar e encheu cápsulas de gelatina com as culturas, patenteando a criação para a indústria farmacêutica da época (GEISSE, 1919). Entretanto, a primeira utilização reconhecida da microbiota intestinal como método de tratamento ocorreu na comprovação da eficácia do transplante fecal para tratar pacientes com infecção recorrente por *Clostridium difficile*, em 1958 (EISEMAN *et al.*, 1958).

Pesquisas nessa linha de tratamento vieram se tornando cada vez mais frequentes, principalmente com o aumento na resistência aos antibióticos nas últimas décadas (SONNENBORN, 2016). A intensificação dessas pesquisas, aliada às novas tecnologias, permitiu a análise da influência da microbiota intestinal além das barreiras do trato gastrointestinal, bem como a demonstração da influência sistêmica sobre esses microrganismos. Ainda na década de 70, estudos demonstraram a capacidade do estresse em alterar a microbiota intestinal, considerando-o o fator causal das diferenças observadas (TANNOCK; SMITH, 1971; SAVAGE, 1972). No âmbito clínico, já foi demonstrado o efeito do estresse sobre esses microrganismos através da análise do conteúdo fecal antes e após a participação de voluntários em situações adversas com potencial estressor (treinamento de voo e dieta de astronauta), evidenciando a variação na composição da microbiota entre eles (HOLDEMAN; GOOD; MOORE, 1976).

Ainda que o primeiro estudo a demonstrar que hormônios produzidos no sistema nervoso central (SNC) também são encontrados no trato gastrointestinal tenha sido realizado na década de 30 (EULER; GADDUM, 1931), o termo eixo cérebro-intestino demorou algumas décadas para surgir. Um dos primeiros estudos a utilizar o termo,

identificou um feedback negativo sobre a liberação central de colecistocinina (CCK) a partir do aumento da concentração plasmática deste hormônio, tendo o trato gastrointestinal como possível modulador, visto que a substância não atravessa a barreira hematoencefálica (BANKS, 1980). E, dessa forma, a existência da via aferente do eixo cérebro-intestino foi evidenciada.

A comprovação da existência da via eferente ocorreu anos mais tarde. No ano 2000, houve uma inundação que contaminou a água potável em uma cidade no Canadá, infectando parte da população com microrganismos, como a *Campylobacter jejuni*. Essa população foi avaliada e, oito anos mais tarde, 2451 indivíduos completaram a reavaliação, de um total de 4561 que se contaminaram, e aproximadamente metade dos participantes reavaliados (1166 indivíduos) foram diagnosticados com síndrome do intestino irritável, tendo como fatores de risco independentes ansiedade e depressão (MARSHALL *et al.*, 2010). Outra pesquisa, buscando alternativas de tratamento para encefalopatia hepática, demonstrou que a administração via oral de antibiótico de baixo espectro com ação principal em enterobactérias, foi capaz de reverter a encefalopatia hepática de maneira mais eficiente que a via endovenosa, causando remissão de sintomas comportamentais, assim como normalização de exames laboratoriais, melhora do estado mental e anormalidades intelectuais em pacientes hepatopatas descompensados (SCHIANO, 2010).

Buscando maior discernimento sobre o tema, um estudo experimental conduzido por Neufel e colaboradores (2011) comparou o desenvolvimento cerebral e a expressão comportamental entre ratos livres de germes (GF), ou seja, animais que não possuem contato ou colonização por microbiota normal, e ratos criados em ambiente livre de patógenos específicos (SPF), ou seja, animais colonizados pela microbiota normal e isolados de contato com microrganismos causadores de doenças. Os resultados apontaram divergências, demonstrando que a população SPF apresentou comportamento semelhante à ansiedade, o que não ocorreu em animais GF. Além disso, houve diferenças na expressão central de genes, culminando em modificações na amígdala, hipocampo e giro dentado, áreas envolvidas com o comportamento e compositoras da via de sinalização intrínseca do SNC responsável por desencadeamento de sentimentos como medo, ansiedade e resposta de luta ou fuga. Quando submetidos ao ambiente de criação dos SPF, a população GF não apresentou comportamento semelhante à ansiedade, apenas sua prole, que foi criada no mesmo ambiente dos SPF. Essas análises foram capazes de demonstrar que as diferenças a nível de SNC nos

ratos SPF estavam relacionadas à composição de sua microbiota intestinal (NEUFELD *et al.*, 2011). Heijtz e colaboradores (2011), obtiveram resultados semelhantes, evidenciando que os animais GF exploraram de maneira mais inadvertida e ampla o ambiente a que foram expostos, quando comparados ao grupo SPF, que apresentou maior cautela no ambiente desconhecido. Para concluir o teste, nova população de ratos GF foi obtida e inoculada com a mesma microbiota do grupo SPF logo após seu nascimento, formando o grupo de adultos convencionais (CON). Seu comportamento foi semelhante à população SPF após serem submetidos aos mesmos testes. A pesquisa indica que ratos GF apresentaram menor ativação de genes relacionados ao medo e ansiedade em regiões corticais como hipocampo, córtex cingulado e amígdala (HEIJTZ *et al.*, 2011).

No âmbito clínico, um ensaio duplo cego com 55 participantes devidamente randomizados, utilizou probióticos (PB) e placebo (PL) durante 30 dias, buscando comparar níveis de ansiedade e depressão entre os grupos, através da aplicação de questionários. Após o período de tratamento (30 dias), somente o grupo PB apresentou melhora no score de sofrimento psíquico, bem como no score de auto culpa e maior pontuação na resolução de problemas, além de diminuição no nível médio de cortisol urinário. A comparação foi realizada com resultados obtidos nos testes antes do período de administração do PB ou PL. O probiótico utilizado contava com os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (MESSAOUDI *et al.*, 2011).

A identificação e posterior compreensão do eixo neural responsável por essa neurotransmissão se deu através da observação que ratos vagotomizados não apresentam diferença comportamental ou neuroquímica após o uso de probiótico, apontando o nervo vago como importante via de comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC (BRAVO *et al.*, 2011). Apesar do nervo vago ser a principal via neural extrínseca do SNC sobre o intestino, outras vias de comunicação já vêm sendo demonstradas. Trata-se de uma conexão bidirecional, em que tanto o SNC é capaz de interagir com o intestino, quanto o intestino com o SNC (WANG; WANG, 2016), através do próprio nervo vago, nervos espinhais, outras divisões do sistema nervoso autônomo, caminhos endócrinos e imunes (citocinas), além de outras vias que ainda estão em investigação (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021). Essa ativação recíproca já foi demonstrada por imagens cerebrais, em que estímulos intestinais ativam, simultaneamente, regiões cerebrais cruciais envolvidas na regulação da emoção (MAYER, 2011).

Além disso, sob aspectos clínicos, sintomas de alterações gastrointestinais vêm sendo associados

a distúrbios psicológicos e diagnósticos psiquiátricos. Mais do que isso, doenças centrais, como Parkinson, podem causar disfunção em trato gastrointestinal antes mesmo dos sintomas neurológicos serem evidenciados (BOVE; TRAVAGLI, 2019). Nesse âmbito, a microbiota intestinal também passou a ser investigada, principalmente após a publicação do estudo anteriormente citado, sobre o uso de antibióticos por via oral para tratamento de encefalopatia hepática. Dentre as vias de influência da microbiota sobre o SNC, foi demonstrado que 90% da serotonina do corpo é produzida por células intestinais, através da sinalização por compostos metabolizados por bactérias, culminando na ativação de áreas nervosas centrais através da condução do estímulo pelo nervo vago aferente (REIGSTAD *et al.*, 2015; YANO *et al.*, 2015). A microbiota intestinal também é responsável pelo auxílio na manutenção da camada de muco intestinal, de modo que, alterações na microbiota induzidas por dieta inadequada causam comprometimento da camada de muco, permitindo acesso de patógenos a células dendríticas. Devido a essa exposição, ocorre liberação de mediadores imunológicos na circulação sistêmica, podendo causar ativação imunológica em diferentes locais, inclusive no SNC (ANDRÉ; LAUGERETTE; FÉART, 2019). Essa ativação está sendo correlacionada com a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021).

Tendo isso em vista, pesquisadores desenvolveram desenhos experimentais envolvendo animais transgênicos com Doença de Alzheimer (DA), buscando melhora dos sintomas a partir de alterações na microbiota intestinal através do uso de probióticos e transplante de microbiota fecal. Os resultados apontam que após suplementação com probiótico, camundongos demonstraram maior capacidade de aprendizagem, melhora comportamental e melhor desempenho em testes de labirinto (TAN *et al.*, 2022), diminuição de placas B-amilóides no hipocampo (ABRAHAM *et al.*, 2019), redução da inflamação e permeabilidade da parede intestinal, além de tendência à normalização de moduladores inflamatórios na circulação sistêmica (KAUR *et al.*, 2020). O transplante de microbiota fecal também afeta esses animais, uma vez que o transplante de microbiota de animais saudáveis para modelos com Alzheimer causou diminuição na quantidade de placas B-amilóide centrais, melhora na cognição e reversão de anormalidades na expressão de genes moduladores da atividade de macrófagos (KIM *et al.*, 2020; DODIYA, 2021).

Devido aos efeitos benéficos da microbiota saudável no eixo cérebro-intestino, bem como sua repercussão em sintomas da DA, já demonstrados em ampla bibliografia com modelos animais, a

microbiota intestinal emerge como potencial aliada no tratamento de pacientes portadores da DA.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi buscar na literatura correlações entre alterações provocadas na microbiota intestinal de pacientes com Doença de Alzheimer e consequente mudança no perfil clínico dos portadores, através de sobreposição de dados obtidos em revisão bibliográfica sistemática.

Objetivos Específicos

Identificar na literatura e sobrepor resultados de estudos clínicos recentes que testem a eficácia no uso de probióticos e transplante de microbiota fecal em pacientes com Alzheimer;

Descrever os dados encontrados a fim de expor, de modo objetivo, os resultados obtidos a partir de cada estudo utilizando probióticos ou transplante de microbiota fecal;

Correlacionar os resultados encontrados com hipóteses fisiopatológicas que busquem explicar os resultados obtidos nos estudos descritos, de modo a comprovar ou descartar a eficácia no uso de probióticos ou transplante de microbiota fecal em pacientes portadores de Doença de Alzheimer.

Materiais e Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática de literatura, utilizando as bases de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e CAPES periódicos (<https://www.periodicos-capes.gov.br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?>). As palavras-chave para busca foram: microbiota, microbioma, microbiome, alzheimer, alzheimer's, intestino-SNC, gut-brain, microbiota-gut-brain. Os resultados foram restritos entre o ano de 2015 e 2022. Ao todo, 1467 artigos foram encontrados. Desses, 471 artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos. Esses artigos foram então submetidos aos seguintes critérios de inclusão, a partir de sua metodologia: 1) Os artigos deveriam ser estudos empíricos, excluindo-se revisões sistemáticas e protocolos de estudo; 2) Os estudos deveriam ser ensaios clínicos ou relatos de caso. Duplicatas foram excluídas. Através desses critérios, 18 artigos foram selecionados. Foi realizada leitura criteriosa dos 18 artigos, sendo considerados adequados para esta revisão sistemática aqueles em que houvesse descrição adequada da intervenção em microbiota intestinal através do uso de probióticos ou transplante de microbiota fecal em pacientes portadores de Doença de Alzheimer, tendo como método avaliativo da variação da sintomatologia dos pacientes questionários objetivos e aprovados para essa finalidade. Por fim, 05 artigos atenderam a esses requisitos e foram descritos nesta revisão sistemática.

Resultados e Discussão

No ensaio clínico desenvolvido por Akbari e colaboradores (2016), 60 portadores de Doença de Alzheimer (DA) foram pareados por gravidade da doença, sexo e idade. Os participantes foram submetidos ao minixame do estado mental (MEM) e, então, parte dos participantes receberam probióticos por 12 semanas (grupo 1), enquanto os demais mantiveram o tratamento já em uso para Alzheimer (grupo 2). Após o período, o MEM foi reaplicado, e os seguintes resultados foram obtidos: grupo 1 apresentou aumento na pontuação de $+27,90\% \pm 8,07$; grupo 2 apresentou queda na pontuação de $-5,03\% \pm 3,00$ ($p < 0,001$). O estudo concluiu que consumo de probióticos por 12 semanas afetou positivamente a função cognitiva de pacientes com Alzheimer.

Este ensaio clínico, com autoria de Agahi e colaboradores (2018), pareou 48 pacientes portadores de DA, utilizando critérios como gravidade da doença, sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Todos foram submetidos ao “Test your memory” (TYM). Parte dos pacientes foi submetida à suplementação com probióticos durante 12 semanas (grupo 1). Após o período, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo 1 e os controles. O estudo concluiu que alterações cognitivas em pacientes com Alzheimer são insensíveis à suplementação com probióticos.

No estudo de Tamtaji e colaboradores (2019) parearam 79 pacientes portadores de DA por idade e IMC. Todos foram submetidos ao MEM e então um grupo de pacientes recebeu suplementação com selênio e probióticos (grupo 1), outro grupo recebeu suplementação apenas com selênio (grupo 2) e os demais mantiveram o tratamento já vigente (grupo 3), durante 12 semanas. Ao final do período, observou-se aumento na pontuação do MEM de $+1.5 \pm 1.3$ em pacientes que receberam selênio e probiótico, $+0.5 \pm 1.2$ em pacientes que receberam apenas selênio e queda de -0.2 ± 1.1 em pacientes que receberam placebo. O estudo concluiu, portanto, que o uso de probióticos e suplementação concomitante com selênio demonstrou efeitos favoráveis na pontuação do MEM, após 12 semanas.

Posteriormente, Hazan (2020) elucidou o caso de um homem de 82 anos, portador de DA e infecção recorrente por *Clostridium difficile*. O paciente foi avaliado através do MEM antes e após procedimento de transplante de microbiota fecal (TMF) pelo método Borody. Após 8 semanas, houve aumento na pontuação MEM de +6 pontos. Além disso, a esposa também referiu melhora na acuidade mental e humor. Após 16 semanas, houve melhora na capacidade de memória e ausência na progressão negativa dos sintomas de Alzheimer. Após 24 semanas, a pontuação no MEM aumentou +9 em relação ao basal; melhora

no humor, interação social e afeto também foram observadas. Nas considerações finais, o autor expôs que devido ao provável papel do microbioma intestinal na patogênese do Alzheimer, a modulação do microbioma representa uma via de tratamento promissora.

Mais recentemente, Park e colaboradores (2021) acompanharam uma mulher de 90 anos, portadora de DA, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo II (DMII), doença renal crônica (DRC) e infecção recorrente por *Clostridium difficile*, que precisou realizar TMF para o tratamento das reinfecções. Antes do procedimento, ela foi avaliada através do MEM, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e Avaliação Clínica de Demência (ACD). Após 4 semanas do TMF, apresentou aumento de +3 no MEM (basal 15), +1 no MoCA (basal 11) e +0 no ACD (basal 1). Após 12 semanas, as pontuações se alteraram novamente em relação ao basal, da seguinte forma: MEM +5, MoCA +5 e ACD -0,5. Conclui-se que o caso oferece evidências dos benefícios do TMF em portadores de Alzheimer. Também sugere associação entre o microbioma intestinal e a função cognitiva.

Buscando correlacionar os dados apresentados, devemos ter em vista que a Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que vem demonstrando aumento da prevalência nos últimos anos (DOIFODE *et al.*, 2021). Acomete principalmente idosos acima dos 65 anos, ocupando o primeiro lugar dentre as causas de demência (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019). Inicia seus sintomas insidiosamente, afetando primeiramente a aprendizagem e memória, progredindo para déficit na atenção, linguagem e comportamento social. Após os primeiros sintomas, o portador geralmente involui clinicamente por aproximadamente 5 a 12 anos, quando, inevitavelmente, vai a óbito (LONG; HOLTZMAN, 2019). Além do impacto direto sobre a qualidade de vida do paciente, familiares e cuidadores são afetados emocional e financeiramente, visto que o portador desenvolve dependência irreversível (DOIFODE *et al.*, 2021). A principal responsável por todas essas afecções descritas, é a proteína β -amiloide (P β A), que, ao se depositar no tecido epitelial extracelular do encéfalo, agrega-se e origina as placas neuríticas amilóides. Passa a afetar, então, atividade sináptica e fluxo sanguíneo capilar local, pois se liga a oligômeros e fibrilas, impedindo-as de atuar normalmente nessas funções (LONG; HOLTZMAN, 2019). Entretanto, ironicamente, houve apontamento recente de que a P β A é produzida sob demanda a partir de sinalizações do sistema imune, atuando como defesa, justamente por realizar agregação extracelular (WANG, H. *et al.*, 2020; YUAN *et al.*, 2020). Além da P β A, o aumento na fosforilação da proteína tau, envolvida

na regulação do transporte axonal e estabilização dos microtúbulos neuronais, também contribui para a progressão da doença. A hiperfosforilação leva a alterações que culminam na formação dos emaranhados neurofibrilares, dificultando ainda mais as sinapses e tornando o transporte axonal insuficiente (JOHN; REDDY, 2021). A partir da deposição de P β A, há indução de estresse oxidativo, que aumenta a fosforilação da proteína tau (BELKOUCH *et al.*, 2016).

Em relação à agregação da P β A, foi evidenciado que quanto maior a produção de tipos diferentes de proteína β -amiloide, mais intensamente e precocemente a agregação ocorre. Fisiologicamente, o organismo humano é capaz de produzir em torno de 30 diferentes tipos de proteínas amiloidogênicas. Entretanto, o microbioma intestinal, a depender de sua composição, pode contribuir com a produção de mais subtipos, aumentando a agregação (SAMPSON *et al.*, 2020). Além disso, o uso de coquetéis de antibiótico em camundongos e ratos transgênicos portadores de “APP_{SWE}” e “PS1_{L166P}” - genes familiares ligados ao Alzheimer -, acarretou menor progressão das placas amiloides em cérebro de machos, quando comparados ao grupo que não recebeu o coquetel, além de reduzida atividade neuroinflamatória, mediada pela micróglia. A alteração no microbioma também levou ao aumento de substâncias anti-inflamatórias no plasma, bem como diminuição de citocinas pró-inflamatórias (MINTER *et al.*, 2016; DODIYA *et al.*, 2019). Também foi evidenciada diferença na expressão gênica induzida pela microbiota entre o grupo tratado com antibióticos e o não tratado. Ao ser realizado transplante de microbiota fecal (TMF), do grupo não tratado para o grupo tratado, foi descrita restauração parcial da patologia por deposição de P β A (DODIYA *et al.*, 2019). Harach e colaboradores (2017), também evidenciaram diferenças na deposição de P β A central ao comparar ratos livres de germes e convencionais, ambos transgênicos para as mutações ligadas ao Alzheimer. Além de placas reduzidas nos ratos livres de germes, também foi demonstrada menor inflamação cortical e aumento das enzimas que degradam P β A. Entretanto, a longo prazo, o uso de antibióticos causa alterações na morfologia e reatividade da micróglia, principal responsável pelas respostas neuroinflamatórias fisiológicas no SNC, além de diminuição na reatividade dos astrócitos, que também contribuem na resposta neuroinflamatória (MINTER *et al.*, 2016). Já foi demonstrado que a microbiota intestinal é responsável pela modulação e maturação fisiológicas constantes da micróglia no SNC (ERNY *et al.*, 2015).

Conclusão

Alterações da microbiota intestinal a partir de probióticos e TMF se demonstram eficazes na melhora dos sintomas da Doença de Alzheimer, quando utilizados como coadjuvantes ao tratamento dos fármacos já consagrados, geralmente quando as medicações não alcançam controle suficiente dos sintomas. Entretanto, o TMF ainda requer ensaios clínicos que demonstrem a segurança do procedimento em pacientes portadores de DA, além de amostras com tamanho suficiente para excluir vieses ou fatores de “confusão”, visto que relatos de casos isolados não bastam para estabelecimento e segura aplicação de uma terapia em humanos, apesar de corroborarem com a hipótese dos benefícios com o TMF.

Referências

- ABRAHAM, D. *et al.* Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. **Experimental Gerontology**, v. 115, p. 122–131, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2018.12.005>. Acesso em: 06 mar. 2021.
- AGAH, A. *et al.* The Effect of Probiotic Supplementations on Cognitive Function in Patients with Primary and Secondary Alzheimer. **Majallah-i dānīshgāh-i ūlūm-i pīzīshkī-i Arāk**, v. 20, n. 12, p. 1–9, 2018. Disponível em: <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5479-en.html>. Acesso em: 15 jun. 2021.
- AKBARI, E. *et al.* Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 8, n. NOV, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>. Acesso em: 14 jun. 2021.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 3, p. 321–387, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>. Acesso em: 17 mar. 2022.
- ANDRÉ, P.; LAUGERETTE, F.; FÉART, C. Metabolic endotoxemia: A potential underlying mechanism of the relationship between dietary fat intake and risk for cognitive impairments in humans? **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11081887>. Acesso em: 02 mar. 2021.
- BANKS, W. A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin.

Peptides, v. 1, n. 4, p. 347–351, 1980. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(80\)90013-3](https://doi.org/10.1016/0196-9781(80)90013-3)

BELKOUCH, M. *et al.* The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 38, p. 1–11, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.002>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BRAVO, J. A. *et al.* Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 38, p. 16050–16055, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>. Acesso em: 06 mar. 2021.

BOVE, C.; TRAVAGLI, R. A. Neurophysiology of the brain stem in Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 121, n. 5, p. 1856–1864, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00056.2019>. Acesso em: 17 mar. 2021.

DODIYA, H. B. *et al.* Gut microbiota-driven brain A β amyloidosis in mice requires microglia. **Journal of Experimental Medicine**, v. 219, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/JEM.20200895>. Acesso em: 17 mar. 2022.

DODIYA, H. B. *et al.* Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral A β amyloidosis and microglia phenotypes. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 7, p. 1542–1560, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.20182386>. Acesso em: 17 mar. 2022.

DOIFODE, T. *et al.* The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. **Pharmacological Research**, v. 164, p. 105314, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.105314>. Acesso em: 06 mar. 2021.

EISEMAN B, *et al.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. **Surgery**, v. 44, n. 5, p. 854-859, 1958.

ERNY, D. *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 965-977, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4030>

EULER, U. S. V.; GADDUM, J. H. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. **The Journal Of Physiology**, v. 72, n. 1, p. 74-87, 6 jun. 1931. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1931.sp002763>

GEISSE, A. Behandlung infektiöser Darmerkrankungen mit "Mutaflor". **Ther d Gegenwart**, v. 60, p. 90-3, 1919.

HARACH, T., *et al.* Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. **Scientific Report**, v. 7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep41802>. Acesso em: 02 mar. 2021.

HAZAN, S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300060520925930>. Acesso em: 15 jun. 2021.

HEIJTZ, R. D. *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 7, p. 3047–3052, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>

HOLDEMAN, L. V.; GOOD, I. J.; MOORE, W. E. C. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 31, n. 3, p. 359–375, 1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aem.31.3.359-375.1976>

KOCH, Robert. Die Atiologie der Tuberkulose. **Berliner Klinischen Wochenschrift**, v. 15, p. 221-230. April, 1882.

JOHN, A.; REDDY, P. H. Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria. **Ageing Research Reviews**, v. 65, p. 101208, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101208>

KAUR, H. *et al.* Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 92, p. 114–134, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2020.04.009>. Acesso em: 14 jun. 2021.

KIM, M. S. *et al.* Gut microbiota Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal

model. **Gut**, v. 69, p. 283–294, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431>. Acesso em: 14 jun. 2021.

LEEUWENHOEK, Antoni van. **Carta nº 39**. Destinatário: Francis Aston. Países Baixos, 17 set. 1683. 1 carta pessoal. Acesso em: 15 mar. 2022.

LEIDY, J. “**A Flora and Fauna Within Living Animals**” (excerpt), Smithsonian Contributions to Knowledge (1853). In C. Resetarits (Ed.), *An Anthology of Nineteenth Century American Science Writing* (pp. 98-108). Anthem Press. Disponível em: <https://doi.org/10.7135/UPO9780857286512.020>

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 312–339, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.09.001>. Acesso em: 02 mar. 2021.

MARGOLIS, K. G.; CRYAN, J. F.; MAYER, E. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1486–1501, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>. Acesso em: 24 abr. 2021.

MARSHALL, J. K. *et al.* Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. **Gut**, v. 59, n. 5, p. 605–611, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202234>

MAYER, E. A. Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 8, p. 453–466, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3071>

MESSAOUDI, M. *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 5, p. 755–764, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>

MINTER, M. R. *et al.* Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer’s disease OPEN. **Nature Publishing Group**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep30028>

NEUFELD, K. M. *et al.* Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. **Neurogastroenterology and**

Motility, v. 23, n. 3, p. 255–265, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>

NISSLE, Alfred. Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 42, p. 1181-1184, 1916.

PARIENTE, Nonia. A field is born. 2019. Pasteur, Joubert, and Chamberland on the Germ Theory. **Edinburgh medical journal**, 25 (3), 265–268, 1879. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d42859-019-00006-2>. Acesso em: 23 set. 2021.

PARK, S. H. *et al.* Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer’s dementia patient: a case report. **Current Medical Research and Opinion**, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1957807>. Acesso em: 16 nov. 2021.

REIGSTAD, C. S. *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. **FASEB Journal**, v. 29, n. 4, p. 1395–1403, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>

SAMPSON, T. R. *et al.* A gut bacterial amyloid promotes a-synuclein aggregation and motor impairment in mice. **eLife**, v. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.53111>. Acesso em: 18 mar. 2022.

SAVAGE, D.C. **Survival on mucosal epithelia, epithelial penetration and growth in tissues of pathogenic bacteria**. In: 22ND SYMPOSIUM OF THE SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, Cambridge, England, 1972. P. 25-57. Acesso em: 18 mar. 2022.

SCHIANO, Thomas D. Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. **Pharmacotherapy**, v. 30, n. 52, p. 16-21, maio 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.pt2.16s>

SONNENBORN, U. Escherichia coli strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: History of a special Escherichia coli strain with probiotic properties. **FEMS Microbiology Letters**, v. 363, n. 19, p. 1–6, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw212>.

TAMTAJI, O. R. *et al.* Probiotic and selenium cosupplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer’s disease: A randomized, double-blind, controlled

trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 2569–2575, 2019. Disponível em: [10.1016/j.clnu.2018.11.034](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.034). Acesso em: 23 set. 2021.

TAN, C. *et al.* Neuroprotective Effects of Probiotic-Supplemented Diet on Cognitive Behavior of 3xTg-AD Mice. **Journal of Healthcare Engineering**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/4602428>. Acesso em: 18 mar. 2022.

TANNOCK, G. W.; SMITH, J. M. B. The effect of food and water deprivation (stress) on salmonella-carrier mice. **Journal of Medical Microbiology**, v. 5, p. 283-289, 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/00222615-5-3-283>

WANG, H. X.; WANG, Y. P. Gut microbiota-brain axis. **Chinese Medical Journal**, v. 129, n. 19, p. 2373–2380, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>

WANG, H. *et al.* Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol. **PNAS**, v. 118, n. 33, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.159632>. Acesso em: 15 jun. 2021.

YANO, J. M. *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v. 161, n. 2, p. 264–276, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

YUAN, Z. *et al.* **Hydroxychloroquine: mechanism of action inhibiting SARS-CoV2 entry.** bioRxiv, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.250217>. Acesso em: 14 jun. 2021.