

Trato gastrointestinal e a doença de Alzheimer: a influência do segundo cérebro na prevenção e evolução da doença

Ana Julia Lemos Fernandes¹, Ana Laura Silveira Abadia¹, Beatriz Campos¹, Scarleth Reis de Oliveira Santos¹, Vithor Alexander Borges Coelho¹, Danúbio Antônio de Oliveira²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum, totalizando cerca de 80% dos diagnósticos de demência, o que leva à estimativa de cerca de 35,6 milhões de pessoas com a DA no mundo e no Brasil, cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Dessa forma, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com o intuito de avaliar a relação do complexo de microrganismos que povoam o trato gastrointestinal e dietas alimentares, de forma preventiva, na Doença neurodegenerativa de Alzheimer. Foi executada uma busca entre os meses de agosto e setembro de 2020, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), e Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Google Acadêmico. Os estudos analisados constataram a dieta como um importante fator na prevenção e no tratamento da DA, constatando relação direta entre indicadores nutricionais, IMC, peso e desempenho cognitivo. Além disso foi constatada a contribuição para a redução do risco de desenvolver DA por meio de ajustes modestos na dieta, tais como: suplementação com óleos (de coco isocalórico, mediterrâneo), ômega-3, betaína e alimentação rica em leguminosas, frutas vermelhas, vegetais de folhas verdes escuras, alimentos ricos em proteínas, xantofilas e vitaminas do complexo B. Em paralelo, a microbiota intestinal desempenha papel protetor essencial contra DA e quando alterada pode contribuir para o desenvolvimento da síndrome, seja pelo agravamento da neuro degeneração, seja pelo declínio imunológico e fisiológico. De maneira geral, os estudos revelaram que há relação clara e direta entre a microbiota intestinal, a dieta nutricional e a prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer. O controle de tais fatores é influente o bastante na modulação do neurodesenvolvimento de forma a contribuir para a desaceleração da doença ou mesmo na prevenção.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal. Doença de Alzheimer.

INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio de dois ou mais domínios cognitivos incluindo memória, linguagem e comportamento, gerando o comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (WELLER; BUDSON, 2018). Dentre os possíveis diagnósticos, a DA é a mais comum, totalizando cerca de 80% dos diagnósticos de demência, o que leva à estimativa de cerca de 35,6 milhões de pessoas com a DA no mundo e no Brasil, cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico (LOPEZ; KULLER, 2019). Logo, a DA é caracterizada como um transtorno neurodegenerativo progressivo incurável, que se agrava ao longo do tempo e se manifesta por deterioração cognitiva e da memória (BRASIL, 2013) e apresenta prevalência de 7,2% nos indivíduos de 65 anos ou mais, no Brasil e América Latina (NITRINI et al., 2009).

De acordo com Brucki et al. (2009), há aspectos indicativos de risco para o desenvolvimento de DA. Entre eles observa-se a idade, histórico familiar, nível educacional baixo, sintomas depressivos, lesão traumática cerebral, hipercolesterolemia, tabagismo, estilo de vida sedentário e leve diminuição da capacidade cognitiva. A partir de tais dados, estudos foram feitos a respeito da prevenção da DA, investigando sua possibilidade e de que forma pode ser feita. Os estudos de Brucki (2009) e Lautenslager (2002) encontraram que a prevenção do Alzheimer é viável por meio do atraso do desenvolvimento da demência em pacientes predispostos e no controle de um estilo de vida saudável, promoção de socialização efetiva e no controle de riscos cardiovasculares como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, baixo consumo de gordura, consumo moderado de vinho e alto consumo de peixe.

Fatores relacionados ao estilo de vida saudável tais como: situação nutricional, exercício físico, treinamento cognitivo e atividades sociais são comprovadamente efetivos na melhora ou manutenção da capacidade cognitiva da população mais velha como demonstrou o Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER STUDY), um estudo randomizado controlado duplo-cego que estudou idoso de 60 a 77 anos, divididos em dois grupos, um deles submetido a 2 anos de dieta, exercício, atividades cognitivas e riscos vasculares monitorados e outro somente como grupo-controle.

Uma das principais condições associadas à progressão da doença é a desnutrição por agnosia, isto é dificuldade em distinguir um objeto mesmo com tátil estímulo e a apraxia, no qual há ausência da capacidade de realizar movimentos e gestos característicos. Como consequência, ocorre uma perda ponderal elevada (ALKASIR et al., 2019). Esse dado revela a necessidade de se proceder a uma avaliação nu-

tricional do idoso com DA precocemente, principalmente por se tratar de uma doença que progressivamente incapacita a realização de atividades do cotidiano, como a aquisição e preparo de refeições e o ato de alimentar-se adequadamente e de maneira independente (MACHADOetal., 2009).

Via de regra, os pacientes com Alzheimer apresentam deficiências em vários nutrientes, incluindo selênio, fibra, ferro e vitaminas do complexo B, C, K e E (CORREIA et al., 2015). Portanto, nota-se que entre os vários nutrientes relacionados com a melhoria . da DA destacam-se as vitaminas do complexo B e o folato, os ácidos gordos polinsaturados e os antioxidantes como: vitamina C, vitamina E, carotenoides e polifenóis. Com isso, a dieta mediterrânea surgiu como um padrão alimentar relevante na prevenção da doença, já que algumas investigações recentes demonstram que os nutrientes presentes em certos tipos de alimentos têm implicações sobre a DA, particularmente na sua prevenção. Especificamente, os macros e os micronutrientes comportam uma forte influência sobre a estrutura e funções cerebrais, contribuindo para a formação de sinapses e produção de neurotransmissores (CARVALHO et al., 2015).

Dado o exposto, este trabalho teve por objetivo avaliar a relação do complexo de microrganismos que povoam o trato gastrointestinal e dietas alimentares, de forma preventiva, na Doença neurodegenerativa de Alzheimer.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, que é um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo. Esse método inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos.

Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da linha de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados. A questão norteadora da pesquisa foi: “Como o trato gastrointestinal e seus componentes podem afetar no desenvolvimento da doença de Alzheimer?” Para responder a tal questionamento, foi executada uma busca entre os meses de agosto e setembro de 2020, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google

Acadêmico. Utilizando os descritores da Ciência da Saúde identificados “microbioma gastrointestinal” e “doença de Alzheimer”, com seus correspondentes nas línguas inglesa e espanhola. Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol em um período de 2015 a 2020. Foram excluídos estudos disponíveis apenas em resumo, estudos publicados em fontes que não sejam disponíveis eletronicamente, como artigos, livros, monografias, dissertações e teses; comentários e cartas ao leitor. Logo, foram selecionados vinte artigos contemplados pelos critérios de inclusão.

RESULTADOS

Para realização dessa revisão integrativa foram selecionados 20 artigos obedecendo os critérios pré-estabelecidos. Após análises dos artigos pesquisados, constatou-se a relação entre a microbiota intestinal e a doença de Alzheimer. Dessa forma, os resultados foram categorizados em: microbiota intestinal, dieta e micronutrientes.

DISCUSSÃO

Dieta

O controle da dieta de pacientes da DA mostrou-se fator importante no tratamento e prevenção da doença baseado em diversos parâmetros. O estudo de Santos et al. (2018), afirma que idosos com DA apresentam peso e IMC significativamente menores, sendo classificados como magros/eutróficos, em relação a grupos controle. O mesmo estudo relatou indicadores nutricionais e dados antropométricos menores em idosos com DA grave quando comparados a idosos com DA leve, sugerindo um comprometimento significativo do estado nutricional e corroborando para o fundamento de um melhor desempenho cognitivo estar associado a uma maior massa corporal total, massa corporal magra e maior IMC.

O estudo de Sun et al. (2016) reafirmou a relação entre a má nutrição e o desenvolvimento da DA, de forma que 62,9% dos participantes do estudo demonstraram alguma deficiência nutricional. Além disso, pontuou e analisou a relação entre a homocisteína (Hcy), aminoácido presente no plasma do sangue, que está relacionado com o surgimento de doenças cardiovasculares como acidente vascular cerebral, doença coronariana ou infarto cardíaco, e o marcador B-amiloide. Logo, este estudo evidenciou que a alta ingestão de betaína, substância encontrada em alimentos como beterraba, brócolis, espinafre e cereais tem papel importante na diminuição da Hcy, conseqüentemente da proteína beta-amiloide e por fim, redução nos processos neurodegenerativos característicos da DA.

Além disso, o estudo de Tussing-Humphreys et al. (2020) ao descrever o Building Research In Diet and CoGnition (BRIDGE), avaliou os efeitos da dieta mediterrânea na função cognitiva em adultos obesos, encontrando evidências de que essa modalidade de dieta tem resultados eficazes em melhora do perfil lipídico, redução da pressão arterial, redução da inflamação sistêmica e estresse oxidativo, e melhora no metabolismo da glicose.

Em paralelo, a dieta Mind constitui dos mesmos fundamentos da dieta mediterrânea. Possuindo como princípio incorporar no hábito alimentar dos pacientes com doenças neurodegenerativas alimentos antioxidantes e neuro protetoras, como: vegetais de folhas verdes escuras, leguminosas, frutas vermelhas, azeite entre outros. Um estudo feito por Morriss et al. (2015) demonstra que a dieta é analisada através de um score, no qual houve uma redução de 53% na taxa de DA para pessoas no tercil mais pontuado na dieta MIND. Porém não é uma abordagem específica subjacente à patologia da DA, fornecendo um melhor funcionamento geral e proteção do cérebro. Ainda há limitações em sua avaliação, devido a confiança e informações limitadas da frequência alimentar.

O estudo de Taylor et al. (2017), fundamentou que a dieta, de fato, tem influência sobre os níveis de deposição do beta-amiloide, especificamente quanto a associação entre uma dieta com alta carga glicêmica e maior deposição do marcador da DA. Desse modo, o estudo também analisou a relação direta entre a performance cognitiva e altas taxas de ingestão de açúcar evidenciando uma associação inversamente proporcional.

Em concordância com o achado em outros estudos, o artigo de Ortía et al. (2018) afirma que ajustes modestos à dieta podem contribuir para a redução do risco de desenvolver DA. Entre os resultados da presente pesquisa mostram-se melhorias na orientação episódica, temporal e memória semântica em pacientes com DA após a administração de um óleo de coco isocalórico enriquecido com óleo mediterrâneo na dieta alimentar. A extensa capacidade neuroprotetora das dietas cetogênicas, também é observado por Ota et al. (2019), constata-se que o metabolismo dos corpos cetônicos imita algumas ações da insulina, podendo superar a resistência à insulina, no qual sugere um potencial benefício terapêutico dos corpos cetônicos na DA. Adquirindo assim efeitos positivos na memória de curto prazo e velocidade de processamento em pacientes com Alzheimer leve a moderado.

Já quando se trata de vitaminas, no estudo de Nolan et al. (2018), foi posto a combinação de carotenóides (pró-vitaminas A), do tipo Xantofilas, e ômega 3 como um importante protetor da função cognitiva e qualificador da vida de pacientes com DA. Entretanto, notou-se que o grupo controle e pacientes com DA suplementados apenas com xantofilas não obtiveram os mesmos benefícios dos pacientes su-

plementados com xantofilas combinadas com ômega-3, sugerindo que uma suplementação de carotenóides necessita de uma suplementação de ômega-3 complementar para obtenção dos benefícios protetores.

Por outro lado, a vitamina B também se mostrou como um importante protetor da função cognitiva no tratamento de pacientes com DA como mostrado no estudo de Wang et al. (2018), feito sobre o Difosfato de Tiamina (Vitamina B1/TDP). Outro fator enfatizado foi a independência da TDP de outros fatores metabólicos, incluindo glicose no sangue em jejum, colesterol total, triglicérides e ácido úrico. Em contrapartida, de acordo com o estudo de Oulhaj et al. (2016), os efeitos benéficos ocorrem apenas naqueles pacientes com bom status de ácidos graxos ômega-3. Já o estudo de Gregório et al. (2019), atentou para o fator responsável pela carência de vitamina B em pacientes com DA, indicando o aumento do consumo de carboidratos e lipídios e a diminuição da ingestão de proteínas (fonte primária das vitaminas B).

Microbiota

Os micróbios intestinais desempenham funções essenciais para a saúde humana, incluindo extração de energia, biossíntese de vitaminas e proteção contra crescimento de patógenos. Até mesmo o sistema imunológico sofre influência do microbioma intestinal, como analisado em indivíduos com DA, a qual a diversidade microbiana é reduzida (VOGT et al., 2017). Corroborando a este estudo, uma possível explicação a tal redução, seria devido a microbiota intestinal alterada levar ao acúmulo periférico de fenilalanina e isoleucina, estimulando a diferenciação e proliferação de células T helper 1 (Th1) pró-inflamatórias. O Th1 periférico infiltrado no cérebro em células imunes, associadas à ativação da microglia M1, contribuem para a neuroinflamação presente no Alzheimer, necessitando assim, de um remodelamento da microbiota intestinal (WANG et al., 2019).

Os ácidos biliares, os quais são produzidos no fígado e metabolizados pelas bactérias do intestino, tem papel importante na regulação e na sinalização celular. Em indivíduos com a DA, os ácidos biliares parecem desregulados, o que mostra a relação entre a disbiose intestinal e o possível papel do eixo intestino-fígado-cérebro na patogênese da DA (DEHKORDIA et al., 2019).

Com relação às alterações causadas na microbiota intestinal pela DA, o estudo de Zhuang et al (2018) encontrou diferenças nas taxas de microrganismos de indivíduos de função cognitiva normal e pacientes com DA em bactérias como Actinobacteria, Bacteroidales, Ruminococcaceae, Selenomonadales e Lachnospirillum. Além disso, esse estudo evidenciou que a microbiota intestinal se mostra um importante regulador da função imunológica e do metabolismo do hospedeiro de forma que mudanças

na composição do microbioma intestinal podem aumentar a permeabilidade intestinal e induzir inflamação que comprovadamente aumentam o risco de DA.

Em paralelo a esse raciocínio, alguns componentes foram pontuados como metabólitos associados ao declínio cognitivo na DA, dentre eles o manitol, ácido succínico e ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC), d-prolina, ácido propano-1,2,3- tricarboxílico, cadaverina, putrescina (XU; WANG, 2015).

Ambos os estudos citados acima, os quais analisaram o perfil do microbioma de pacientes da DA, exaltam que o objetivo central é servir de suporte e conhecimentos para estudos mais aprofundados a respeito da associação presente entre esses dois fatores.

Segundo WU et al. (2017), a disbiose entérica agravou a neurodegeneração da DA, além de diminuir a atividade locomotora e a expectativa de vida das moscas transgênicas que foram submetidas a infecção entérica para o estudo. Ainda, a infecção intestinal provocou a indução do recrutamento de hemócitos e exacerbação da inflamação nos cérebros com DA.

Ademais, as mudanças na microbiota relacionadas com o avanço da idade contribuem para esse declínio imunológico e fisiológico, o que gera um grande fator de risco para a DA. Desse modo, uma dieta de restrição calórica, a longo prazo, pode ajudar a retardar as mudanças da microbiota durante o envelhecimento e, assim, prevenir o Alzheimer (COX et al., 2019).

Estudos recentes afirmam que o extrato de polifenóis da semente da uva tem potencial para prevenir e tratar a DA e outras patologias relacionadas com a idade avançada. De acordo com Wang et al. (2015), a microbiota intestinal tem papel significativo nas atividades protetoras do extrato de polifenóis da semente da uva para a prevenção do Alzheimer.

Um estudo concluiu que o genótipo APOE, que é um gene com alto risco da prevalência da DA, está associado com perfis específicos do microbioma intestinal em humanos e camundongos (TRAN et al., 2019). Essa afirmação reforça que a microflora merece uma investigação mais aprofundada como um alvo potencial para mitigar o impacto no declínio cognitivo e na prevenção do Alzheimer.

CONCLUSÃO

Conclui-se, através dos estudos analisados, que há relação clara e direta entre a microbiota intestinal, a dieta nutricional e a prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer. O controle de tais

fatores é influente o bastante na modulação do neurodesenvolvimento de forma a contribuir para a desaceleração da doença ou mesmo na prevenção, uma vez que a fisiopatologia da DA é explicada pela perda de conexão cerebral e pelo processo de degeneração e morte das células cerebrais.

A microbiota intestinal demonstrou ter ligação com o desenvolvimento neuronal, mielinização, ativação da micróglia e neurogênese além de estar relacionada com a produção de componentes pró-saúde essenciais para o neurodesenvolvimento.

Dessa forma, pela análise realizada por essa revisão integrativa, pode-se concluir que a DA não sofre influência apenas de fatores genéticos, mas também de fatores como o estilo de vida e composição alimentar, que diferentemente da genética podem ser trabalhados e modificados, surgindo assim uma nova vertente de prevenção para a DA.

REFERÊNCIAS

ALKASIR, R. et al. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein & Cell*, v. 8, n. 2, p. 90-102, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria SAS/MS no 1.298. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Alzheimer. Brasília; Ministério da saúde, 2013.

BRUCKI, S. M. D. Does prevention for Alzheimer's disease exist? *Dementia & Neuropsychologia*, v. 3, n. 3, p. 209-213, 2009.

CARVALHO, T.; REAL, H. Papel da Tiamina Presente nas Leguminosas na Prevenção e Progressão da Doença de Alzheimer. *Revista Nutricias*, v. 24, p. 18-23, 2015.

CORREIA, A. et al. Nutrição e Doença de Alzheimer. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, p. 1-78, 2015.

COX, L. M. et al. Calorie restriction slows age related microbiota changes in an Alzheimer's disease model in female mice. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, 2019.

DEHKORDI, S. M. et al. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease - An emerging role for gut microbiome. *Alzheimer's & Dementia*, v. 15, n. 1, p. 76-92, 2019.

GREGÓRIO, E. et al. Nutritional and hematological factors associated with the progression of Alzheimer's disease: a cohort study. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Guarapuava, v. 65, n. 2, p. 222-231, 2019.

HUMPHREYS, L. T. et al. Building Research in Diet and Cognition: The BRIDGE Randomized Controlled Trial. *Contemporary Clinical Trials*, v. 59, p. 87-97, 2017.

LAUTENSCHLAGER, N. T. É possível prevenir o desenvolvimento da demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, n. 1, p. 22-27, 2002.

- LOPEZ, O. L.; KULLER, L. H. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 167, n. 3, p. 139-148, 2019.
- MACHADO, J. et al. Estado Nutricional na Doença de Alzheimer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 55, n. 2, p. 188-191, 2009.
- MORRISA, M. C. et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 11, n. 9, p. 1007-1014, 2015.
- NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatrics*, v. 21, p. 622-630, 2009
- NOLAN, J. M. et al. Nutritional Intervention to Prevent Alzheimer's Disease: Potential Benefits of Xanthophyll Carotenoids and Omega-3 Fatty Acids Combined. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 64, n. 2, p. 367-378, 2018.
- ORTÍA, J. E. R. et al. Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 65, p. 577-587, 2018.
- OTA, M. et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, v. 15, n. 1, p. 232-236, 2019.
- OULHAJ, A. et al. Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 50, n. 2, p. 547-557, 2016.
- SANTOS, T. B. N. et al. Alzheimer's disease: nutritional status and cognitive aspects associated with disease severity. *Nutrición Hospitalaria*, v. 35, n. 6, p. 2198-1304, 2018.
- SUN, J. et al. Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine. *Journal of clinical laboratory analysis*, v. 31, n. 5, 2016.
- TAYLOR, M. K. et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *The American Journal of clinical nutrition*, v. 106, n. 6, p. 1463-1470, 2017.
- TRAN, T. T. T. et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *The FASEB Journal*, v. 33, n. 7, p. 8221-8231, 2019.
- VOGT, N. M. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
- WANG, C. et al. High thiamine diphosphate level as a protective factor for Alzheimer's disease. *Neurological Research*, v. 40, n. 8, p. 658-665, 2018.
- WANG, D. et al. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 59, n. 6, p. 1025-1040, 2015.

WANG, X. et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research*, v. 29, n. 10, p. 787-803, 2019.

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, v. 7, 2018.

WU, S. et al. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2017.

XU, R.; WANG, Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Systems Biology*, v. 10, n. 3, p. 277-285, 2016.

ZHAO, Q. et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 190, p. 264-271, 2015.

ZHUANG, Z. et al. Gut Microbiomes is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 64, n. 4, p. 1-10, 2018.