

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUÍSA KIARA DANTAS AZEVEDO LOPES

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Mossoró/RN

2021

LUÍSA KIARA DANTAS AZEVEDO LOPES

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN - como requisito obrigatório para a obtenção do título de bacharela em Biomedicina.

ORIENTADOR: Me. Francisco Ernesto de Souza Neto.

Mossoró/RN

2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

L864e Lopes, Luísa Kiara Dantas Azevedo.

Efeitos da administração de probióticos no tratamento da doença de alzheimer: uma revisão integrativa / Luísa Kiara Dantas Azevedo Lopes. – Mossoró, 2021.

41 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto.  
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Demência. 2. Disbiose. 3. Modulação da microbiota. I. Souza Neto, Francisco Ernesto de. II. Título.

CDU 616.892.3

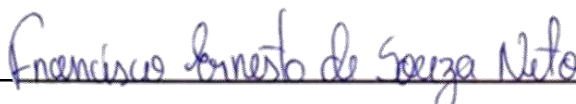
LUÍSA KIARA DANTAS AZEVEDO LOPES

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de  
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró  
- FACENE/RN - como requisito obrigatório  
para a obtenção do título de bacharela em  
Biomedicina.

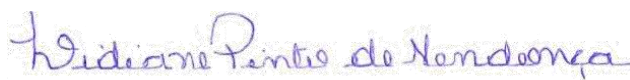
Aprovada em: **29/12/2021**.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN



Prof.<sup>a</sup> Me.<sup>a</sup> Lidiane Pinto de Mendonça

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN



Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, inicialmente e sempre, por tudo! Gratidão a Ele, que é o detentor de toda ciência e sabedoria, que conduziu os meus passos quando tudo parecia escuro e sem direção.

A minha querida mãe, Neide, por ser o meu porto mais seguro. E a toda a minha família, pelos cuidados diários e por ser tão única e tão fundamental na minha vida.

A meu esposo, Álisson, por sempre acreditar nos meus sonhos e por me fazer também acreditar que posso realizá-los. Gratidão a ele, por não permitir que eu desistisse quando o acúmulo de atividades parecia paralisar-me.

A meus filhos, Davi e Vítor, por compreenderem que durante esses três anos precisaria abdicar um pouco do meu tempo com eles para buscar a realização de um antigo sonho.

As valorosas amizades construídas no decorrer do curso.

A todos os mestres que passaram por minha vida, pelo tempo dedicado, pelas experiências compartilhadas e pelos preciosos conselhos.

Afetuosamente aos meus orientadores, Prof. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto e Prof.<sup>a</sup> Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo, pela paciência, disponibilidade e brilhante condução deste trabalho.

Com satisfação, aos componentes da banca: Prof.<sup>a</sup> Ma. Lidiane Pinto de Mendonça e Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo, por quem tenho grande admiração, por compartilharem seu conhecimento e contribuírem para meu enriquecimento pessoal e profissional.

E por fim, minha eterna gratidão, oração e admiração a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a conquista desse sonho.

O Alzheimer apaga várias histórias, mas com  
cuidado e carinho muitas ainda serão escritas.  
(Autor desconhecido)

## RESUMO

O epitélio intestinal é habitado por centenas de micro-organismos simbiotes que formam a microbiota intestinal, a qual exerce funções importantes no corpo humano contribuindo para sua homeostase. Ao longo da vida essa microbiota sofre transformações chamadas de disbiose que pode estar diretamente relacionada a várias patologias e transtornos mentais, como a doença de Alzheimer (DA). Levando em consideração a influência da disbiose no aparecimento de transtornos mentais, a pesquisa propôs verificar através de revisão de literatura, se pacientes portadores de DA, apresentam melhoramento dos seus sintomas, mediante a utilização de terapia com probióticos. Esta foi realizada a partir de uma revisão integrativa de literatura porque propõe uma prática embasada em evidências científicas, e tem sido apontada como um mecanismo relevante no campo da saúde, além de ser o método que melhor atende aos objetivos desta pesquisa. Foram escolhidas fontes consideradas seguras e reconhecidas como as bases de dados: *Scientific Electronic Library* (SCIELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Google Acadêmico. Inicialmente foram encontrados 519 trabalhos a partir dos descritores da pesquisa, mas diante dos critérios de inclusão e exclusão restaram 08 trabalhos, onde ensaios clínicos com probióticos foram realizados em modelos animais e pacientes com DA. Os estudos foram devidamente analisados e apontaram uma resposta satisfatória dos probióticos frente ao tratamento da DA. Apesar da necessidade de mais estudos e testes que corroborem esses resultados, a modulação da microbiota, a partir do uso de probióticos tem se revelado promissora no melhoramento dos sintomas e prevenção da doença.

**Palavras - chave:** demência; disbiose; modulação da microbiota.

## ABSTRACT

The intestinal epithelium is inhabited by symbiotic microorganisms that form an intestinal microbiota, which plays important roles in the human body, contributing to its homeostasis. Throughout life, this microbiota undergoes transformations called dysbiosis, which can be directly related to various pathologies and mental disorders, such as Alzheimer's disease (AD). Taking into account the influence of dysbiosis on the onset of mental disorders, research proposed to verify through a review of the literature, whether patients with AD present improvement in their symptoms, through the use of therapy with probiotics. This was carried out from an integrative literature review because it offers a practice based on scientific evidence and has been identified as a relevant mechanism in the field of health, in addition to being the method that best meets the objectives of this research. Sources considered safe and recognized as databases were chosen: Scientific Electronic Library (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Academic Google. Initially, 519 works were found based on the search descriptors, but in view of the inclusion and exclusion criteria, they restored 08 works, where clinical trials were carried out in animal models and patients with AD. The studies were adequate and mostly showed a satisfactory response of probiotics in the treatment of AD. Despite the need for more studies and tests to corroborate these results, the modulation of the microbiota from the use of probiotics has shown promise in improving symptoms and preventing the disease.

**Keywords:** insanity; dysbiosis; microbiota modulation.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer.....	15
<b>Figura 2</b> - Eixo intestino-cérebro.....	19
<b>Figura 3</b> - Mecanismos de ação dos probióticos. ....	21
<b>Figura 4</b> - Fluxograma da seleção dos artigos.....	24

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Microbiota intestinal e neurotransmissores.....	17
<b>Tabela 2</b> - Principais informações sobre os estudos analisados (estudos em ratos) .....	25
<b>Tabela 3</b> - Principais informações sobre os estudos analisados (estudos em humanos) .....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach	Acetilcolina
ATPase	Adenosinatrifosfatase
BChE	Butirilcolinesterase
BHE	Barreira hematoencefálica
DA	Doença de Alzheimer
GABA	Ácido gama-aminobutírico
IChE	Inibidores de colinesterase
LPS	Lipopolissacarídeos
CCL	Comprometimento cognitivo leve
MMSE	Mini exame do estado mental
PFT	Tecnologia de fermentação de probióticos
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
STZ	Estreptozotocina
TCE	Traumatismo cranioencefálico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>14</b>
2.1 HISTÓRIA, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) .....	14
2.2 RELAÇÃO MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE E A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) .....	16
2.3 PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NA DA .....	20
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>23</b>
<b>4 RESULTADO E DISCUSSÕES .....</b>	<b>25</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento possibilita o aparecimento de doenças neurodegenerativas, dentre elas a doença de Alzheimer (DA). Trata-se de um tipo de demência comum, progressiva, com danos cerebrais irreversíveis e que afeta a memória e outras funções cognitivas. Sua intensidade é suficiente para produzir perda funcional, incluindo a perda de funções ligadas a atividades da vida diária ou o reconhecimento de pessoas e lugares (DADALTO; GONÇALVES, 2020).

A DA recebeu este nome em reconhecimento ao neurologista alemão Alois Alzheimer (1864-1915) que em 1907, descreveu as características clínicas e neuropatológicas dessa doença (PASTERNAK, 2002). Há indícios de que a inflamação crônica, tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no periférico, tem relação com a DA e que a presença aumentada de placas amiloides estão associadas às respostas inflamatórias antimicrobianas no transcurso de vários anos (KAGAN et al., 2012; LE PAGE et al., 2018).

Essas reações inflamatórias podem ser desencadeadas pela desregulação da microbiota intestinal (conjunto formado por micro-organismos que habitam o trato intestinal, mantendo uma relação de benefícios). A alteração da microbiota induz o aumento da permeabilidade da barreira intestinal e, conseqüentemente, da barreira hematoencefálica (BHE), facilitando a disseminação de produtos derivados do intestino microbiano, os quais são conduzidos do sangue até o cérebro. Essa interação promove a neuroinflamação e, em última instância, a neurodegeneração (PISTOLLATO et al., 2016; QUIGLEY, 2017).

Essas alterações que desestabilizam a microbiota intestinal recebem o nome de disbiose e estão relacionadas com diversas doenças, dentre elas, as desordens do sistema nervoso central (MILLION et al., 2012; PALAU-RODRIGUES, 2015). O equilíbrio dessa microbiota, a fim de prevenir a disbiose, pode ser mantido com uma dieta suplementada com probióticos: micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/OMS, 2001). Dessa forma, os probióticos desempenham um papel de imunomodulador, influenciando a microbiota intestinal e atenuando a atividade de bactérias patogênicas, tais como a *Klebsiella pneumonia* e a *Clostridia perfringens*. (VITETTA; HALL, 2018).

De acordo com o Relatório da Associação Internacional de Alzheimer (2015), estima-se que, a cada 3,2 segundos, um novo caso de demência é detectado no planeta, e a previsão é de que, em 2050, haverá um novo caso a cada segundo. A previsão é que o número de doentes de Alzheimer no mundo chegue a 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050.

No Brasil, o número de pessoas com demência já atinge cerca de 1,2 milhão. E, como o número de idosos vem aumentando significativamente nos últimos 20 anos, estima-se que o número de casos de Alzheimer crescerá consideravelmente nos anos que virão (DADALTO; GONÇALVES, 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2015), é de extrema necessidade assumir a demência como uma prioridade mundial de saúde pública.

Assim, mediante o conhecimento desses dados, que demonstram a tamanha relevância do tema, surgiu o interesse por realizar uma pesquisa de revisão integrativa da literatura. O objetivo desta pesquisa foi buscar trabalhos já realizados, que revelassem resultados clínicos no tratamento da DA, a partir do uso de probióticos. Além disso, visa também motivar reflexões acerca de novas terapias para o tratamento da doença.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRIA, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica degenerativa, descoberta em meados de 1907 pelo neuropatologista e psiquiatra alemão Alois Alzheimer (NETO et al., 2014). Um artigo publicado nesse mesmo ano intitulado “Uma estranha doença do córtex cerebral” traz o caso clínico de uma paciente com alterações no tecido cerebral que havia falecido devido a uma doença mental desconhecida. Relata ainda a presença de depósitos anormais, atualmente conhecidos como placas senis ou amiloides, e deovelos denominados emaranhados neurofibrilares, que são lesões anatomopatológicas características da DA (SAYEG, 2012).

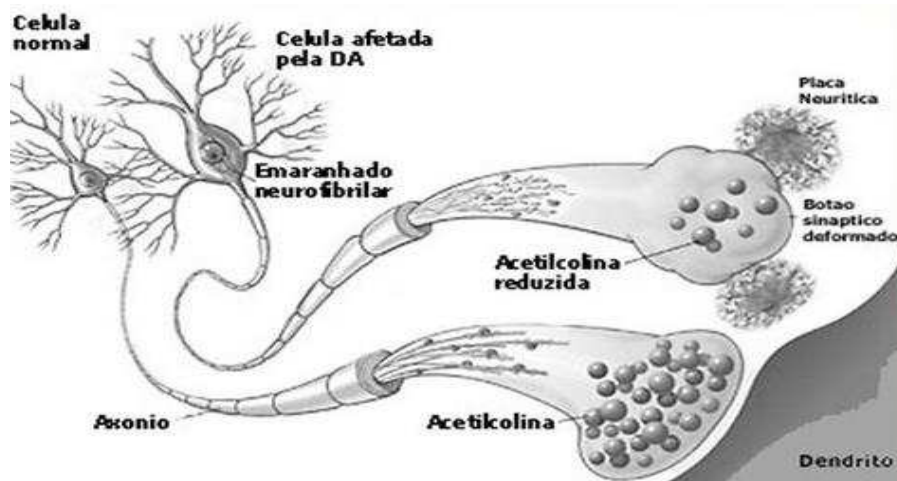
Cerca de cem bilhões de neurônios estão presentes no cérebro humano, formando trilhões de sinapses. Essa característica permite a construção dos processos cognitivos como atenção, memória, linguagem, pensamento, aprendizagem, percepção etc. (SERENIKI; VITAL, 2008; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2018).

A fisiopatologia da DA consiste na perda progressiva da função colinérgica (diminuição dos níveis de acetilcolina – Ach), pela morte dos neurônios do hipocampo e de outras regiões cerebrais que regulam e processam a memória. A doença caracteriza-se ainda, pela formação de placas de proteína beta-amiloide e de agregados intracelulares de proteína tau hiperfosforilada (figura 1), que levam à progressiva lesão neuronal (IRIZARRY, 2001).

Dentre as alterações bioquímicas observadas na DA, está também o aumento do estresse oxidativo no cérebro, que está associado à diminuição do sistema antioxidante, levando à apoptose celular e perda neuronal (SERENIKI; VITAL, 2008). Além disso, no cérebro de pacientes com DA foram relatados níveis baixos de ATPases. Estas, são enzimas de transportes ligadas à membrana e que regula o gradiente de concentração iônica através das membranas celulares, permitindo a entrada de íons K<sup>+</sup> nas células e a saída de íons Na<sup>+</sup> para fora das células (ARNAIZ; ORDIERES, 2014). Esses processos físico-químicos ocasionados pela doença interrompem as sinapses entre os neurônios e a ausência das sinapses é justamente

o fator que altera o comportamento e a memória a longo e médio prazo do indivíduo (ENGEL, 2017).

**Figura 1** - Mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer.



Fonte: Pereira (2010).

A DA é neurodegenerativa, progressiva e irreversível, sendo a causa mais frequente de demência. É uma doença bastante incapacitante que progride desde problemas de memória a perda completa das funções mentais, levando, numa fase terminal, à morte do doente (IRIZARRY, 2001). O envelhecimento, a influência genética, TCE (traumatismo cranioencefálico), dieta nutricional, fatores vasculares, sistema imunológico e exposição a agentes infecciosos são uns dos inúmeros fatores de riscos relacionados ao desenvolvimento da doença. Portanto a DA é um distúrbio multifatorial (ARMSTRONG, 2008).

Os processos que desencadeiam o aparecimento do Alzheimer têm início alguns anos antes de qualquer sinal da doença. Esse período é chamado de fase pré-clínica da doença de Alzheimer. A patologia transcorre em três fases: fase inicial, moderada e avançada. Cada fase vai apresentar características novas conforme o avanço da doença. Tais diretrizes devem ser usadas apenas como uma forma de guiar o diagnóstico e tratamento, já que há influências genéticas e ambientais (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020).

Nos estágios iniciais, a perda de memória é geralmente branda, mas nos últimos estágios o indivíduo pode perder a fala e a capacidade de percepção do ambiente. Os indivíduos que desenvolvem a DA têm uma expectativa de vida de



quatro a cinco anos, todavia podem viver até 20 anos após o diagnóstico (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020).

Apesar de longos anos de pesquisa, ainda não se sabe a cura para a DA, mas a ciência sempre está em busca de uma melhor qualidade de vida para esses pacientes (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017). Os fármacos inibidores de colinesterase (IChE) são atualmente a alternativa terapêutica mais utilizada, por apresentarem melhor resultados no controle da doença; contudo não interrompem sua evolução (ROCKWOOD, 2004).

A terapia baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de ACh, a partir da inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase (BChE). Estudos com o fármaco demonstraram que, além do efeito sobre a cognição, há também benefício adicional sobre os sintomas comportamentais e alterações funcionais da doença, em relação a um grupo placebo (ROCKWOOD, 2004).

A problemática em torno do uso desses medicamentos está nos efeitos adversos relacionados ao trato digestório, como náuseas e vômitos. Observa-se que, ao usar medicação oral, pacientes de baixo peso são particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrointestinais (LEE; SEVIGNY, 2011).

## 2.2 RELAÇÃO MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE E A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A microbiota humana é constituída por micro-organismos que estão distribuídos por diversos locais do organismo (como pele, vagina, boca, vias respiratórias e intestinos), colonizando assim zonas superficiais ou profundas. De acordo com Fiocchi e Pereira de Sousa (2012), chegam a existir sensivelmente no corpo humano dez vezes mais células microbianas que células humanas.

Considerado como um dos ecossistemas mais complexos, com cerca de 1.000 bactérias distintas, a microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos principalmente bactérias anaeróbias, que colonizam o intestino logo após o nascimento. Seu estabelecimento é influenciado por múltiplos fatores e chega ao ápice por volta dos dois anos de idade (GUARNER, 2007; BARBOSA et al., 2010)

As composições bacterianas vão variar de acordo com cada indivíduo. Uma parte delas é definida geneticamente, e outra, determinada por características

individuais e ambientais, como o tipo de parto (normal ou cesariana), idade e hábitos alimentares, o que pode resultar em grande variabilidade de microbiotas (PENDERS et al., 2006; HUTTENHOWER et al., 2012).

As bactérias que integram o trato gastrointestinal, em sua maioria anaeróbicas, são principalmente os gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* e *Fusobacterium*. Há uma relação de simbiose entre essas bactérias e o hospedeiro, sendo fundamental o equilíbrio que favoreça as duas partes (GUARNER; MALAGELADA JUNIOR, 2003).

São inúmeras as funções que a microbiota intestinal apresenta. Uma muito importante é a função protetora, pois previne a colonização da mucosa por patógenos, ocupando o epitélio de forma a evitar a aderência e a invasão desses microorganismos. As bactérias também podem inibir diretamente a invasão por patógenos, através da produção de substâncias antimicrobianas como bacteriocinas ou, indiretamente, competindo por nutrientes disponíveis (MAIER, ANDERSON; ROY, 2015). As bactérias da microbiota intestinal produzem neurotransmissores como a serotonina, o GABA, as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina. Essas substâncias neuroativas (tabela 1), exercem influência sobre o eixo cérebro-intestino (LYTE, 2015).

**Tabela 1** - Microbiota intestinal e neurotransmissores.

GÊNERO DE BACTÉRIAS	NEUROTRANSMISSOR
<i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Ssaccharomyces</i> <i>Candida</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterococcus</i>	Noradrenalina  Serotonina
<i>Bacillus</i> , <i>Sserratia</i>	Dopamina
<i>Lactobacillus</i>	Acetilcolina

Fonte: Lyte (2015).

De acordo com Alvarez-Calatayud e colaboradores (2018), apesar da grande resiliência e plasticidade da microbiota entérica, esta pode sofrer um fenômeno de disbiose caracterizado pela alteração na quantidade e qualidade das colônias presentes na microbiota quando exposta a diversos fatores, como o uso desmesurado

de antibióticos, a dieta e os estilos de vida inapropriados, as infecções, a realização de cesarianas e o abandono da amamentação materna.

Essas alterações na microbiota, as quais podem resultar de fatores internos e externos ao hospedeiro, acabam desencadeando diversas doenças (SILVA et al., 2016). Dessa forma, qualquer desequilíbrio microbiano dentro ou sobre o corpo, incluindo o do trato gastrointestinal, é referido pelo termo disbiose (UNDERHILL; ILELVA, 2014).

A disbiose intestinal é caracterizada por uma instabilidade da microbiota, ocasionando a redução de bactérias benéficas e o aumento de patógenos, que além de ocasionar sintomas como gases, diarreia ou constipação, também está relacionada com doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas e distúrbios do sistema nervoso central (ARAÚJO, 2019).

Como já mencionado em tópico anterior, as bactérias simbióticas desempenham um papel importante na manutenção da homeostase, da imunidade intestinal e para a fisiologia humana. O desequilíbrio desse ecossistema tem sido associado com o desenvolvimento de várias doenças inflamatórias intestinais. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphilae* e bactérias filamentosas segmentadas são responsáveis pela manutenção desta homeostase e representam um papel protetor da saúde (MAIER; ANDERSON; ROY, 2015).

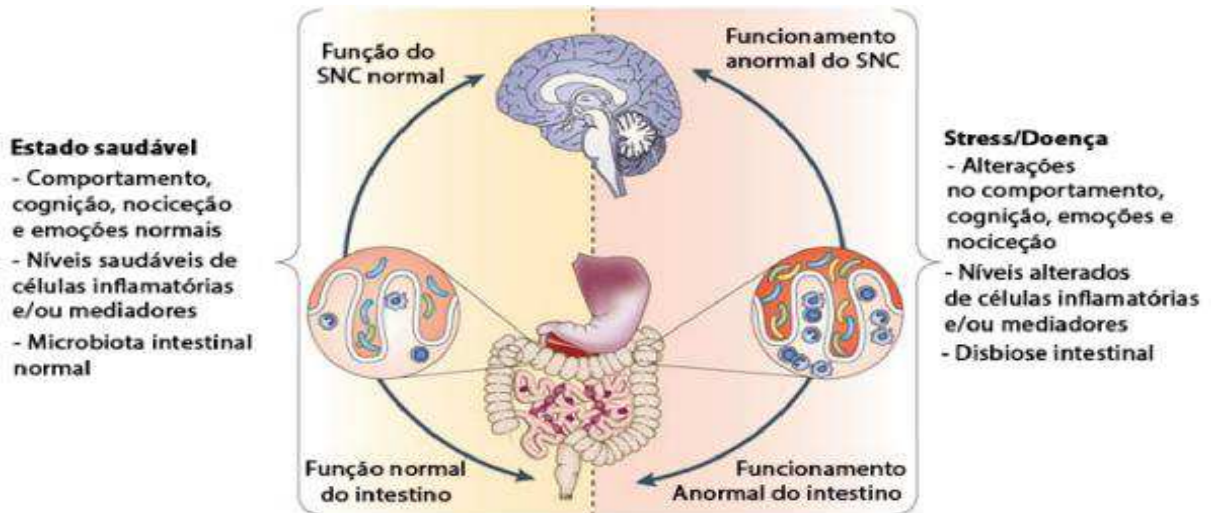
Segundo Dash e colaboradores (2015), alterações que envolvam essas bactérias refletem no aumento da permeabilidade do intestino, na diminuição da seletividade, na absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, assim contribuindo para a inflamação local e sistêmica.

Desde o período embrionário, o cérebro e o sistema digestivo estão intimamente relacionados, compartilhando terminações nervosas e se comunicando amplamente via sinapse e neurotransmissores (OZAN; TANIK; INAN, 2019). O funcionamento de um órgão influencia diretamente no outro, e, assim, prejuízos na função intestinal podem acarretar distúrbios no sistema nervoso central (DEL'ARCO; MAGALHÃES, 2017).

Existe uma comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. O termo “eixo intestino-cérebro” (figura 2) tem sido amplamente utilizado como sendo um sistema vital para a manutenção da homeostase e cujo

desequilíbrio pode resultar em alterações na resposta ao estresse e comportamento no geral (CRYAN; O'MAHONY 2011).

**Figura 2 - Eixo intestino-cérebro.**



Fonte: Landeiro (2016).

Segundo Yarandi e colaboradores (2016), a interação entre a microbiota, o intestino e o cérebro é promovida pelo aumento da permeabilidade do epitélio intestinal, uma vez que esse sistema, quando alterado, é a porta de acesso para que as bactérias presentes no intestino e seus produtos metabólicos - os lipopolissacarídeos (LPS) e os peptídeos neuroativos - entrem em contato com o sistema nervoso entérico (SNE), o sistema imunológico, a corrente sanguínea e outras vias neurais, modulando diretamente o seu funcionamento.

Sabe-se também que algumas bactérias liberam, como metabólitos secundários, neurotransmissores e/ou neuromoduladores, como a serotonina, que regula o humor, o sono, o apetite, o comportamento, o ritmo circadiano e os movimentos intestinais (LYTE, 2015). Distúrbios na comunicação ao longo do eixo intestino-cérebro, devido à disbiose, mostram ser importantes na correlação com patologias mentais, como a depressão, a ansiedade, o Alzheimer, entre outras (YARANDI et al., 2016).

A relação existente entre transtornos psíquico-emocionais e desconfortos gastrointestinais é percebida há bastante tempo. É comum por exemplo um paciente em quadro ansioso relatar dor abdominal e diarreia. Essa interação já foi designada

como eixo intestino-cérebro, uma via que envolve o nervo vago. O eixo intestino-cérebro é conhecido como uma comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Entérico (SNE), capaz de conectar centros emocionais e cognitivos do cérebro a funções intestinais periféricas (ANADURE; SHANKAR; PRASAD, 2019).

A microbiota intestinal pode contribuir para a patogênese da DA, na medida em que amiloides derivados de bactérias do trato gastrointestinal podem se acumular em nível sistêmico e cerebral (ZHANG et al., 2014; MARTINS et al., 2018). Pesquisadores têm ainda apontado que, além da existência da participação da microbiota intestinal no desencadeamento dessa patologia, indivíduos acometidos desse mal têm composição da microbiota distinta e menos diversificada em comparação com indivíduos de mesma faixa etária de um grupo controle (VOGT et al., 2017).

### 2.3 PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NA DA

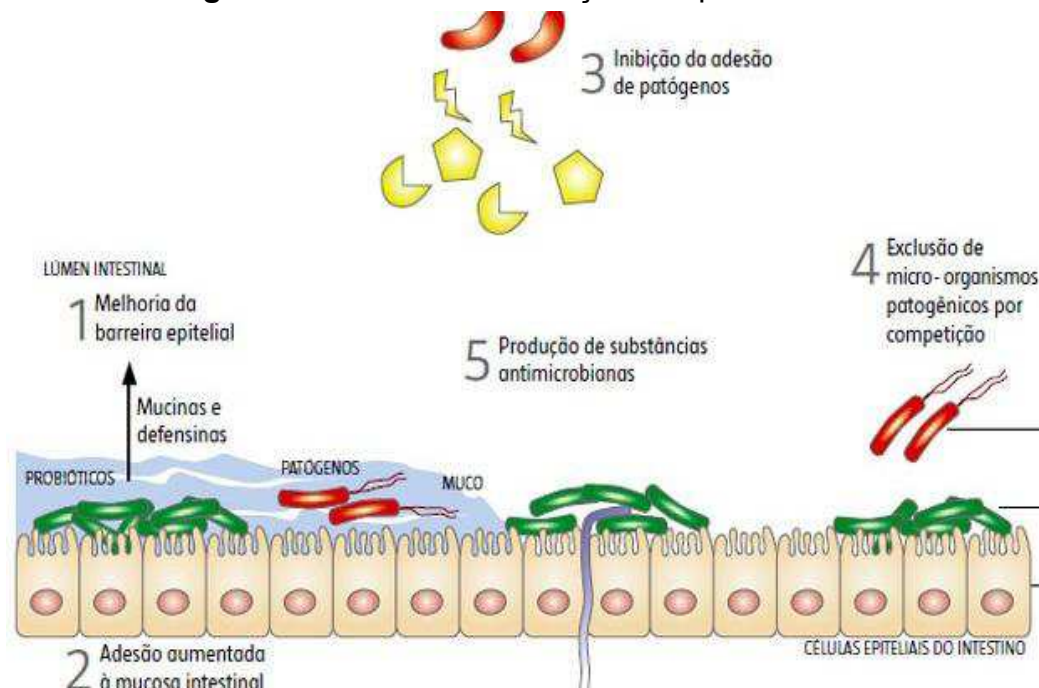
Os probióticos, são definidos pela *Food and Agriculture Organization* como micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Além disso, apresentam inúmeras características, como sua ação antioxidante (MISHRA et al., 2015).

A interação simbiótica entre esses micro-organismos e o ser humano é de natureza complexa e tem impacto na fisiologia humana. Dessa forma, a utilização de micro-organismos vivos para a manutenção da saúde tem despertado um interesse crescente, tanto na área da prevenção como no tratamento de variadas patologias. O corpo humano é colonizado por trilhões de bactérias, podendo ser reconhecido como um "superorganismo", isto é, um organismo feito de muitos organismos menores, que trabalham em associação para produzir processos fisiológicos benéficos para ambas as partes (BUTLER et al., 2019). Assim, o uso de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias patogênicas, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro (PUUPPONEN-PIMIA et al., 2002).

A integridade da barreira do epitélio intestinal é um fator primordial para a homeostase da função da mucosa que visa otimizar a capacidade de absorção e

manter reações defensivas eficientes contra agentes químicos e microbianos (LANGDON et al., 2016; SANCHEZ et al., 2017). Para tanto, os probióticos podem atuar na manutenção da integridade da barreira epitelial-intestinal por induzirem a produção de muco, pela produção de substâncias antimicrobianas, pelo aumento da expressão de genes codificadores das proteínas de junção e ainda pelo estímulo à produção de proteínas de defesa (figura 3). Essas atividades dificultam a descontinuidade da barreira intestinal, promovendo a sua integridade e eficácia protetora (LANGDON et al., 2016).

**Figura 3** - Mecanismos de ação dos probióticos.



Fonte: Cunha (2016).

Há uma diversidade de produtos no mercado que são constituídos por probióticos. São estes medicamentos e suplementos alimentares frequentemente associados a laticínios. Nesse caso, as espécies *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Saccharomyces* são as espécies mais vulgarmente utilizadas como probióticos (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017). Mediados pelo eixo intestino-cérebro, a utilização de probióticos na saúde mental afeta as funções e comportamentos relacionados ao sistema nervoso central. Essa interação se dá por meio de vias imunológicas, humorais, neurais e metabólicas, para melhorar a função gastrointestinal e transtornos mentais (CHENG, 2019).

É importante ressaltar que os probióticos são capazes de regular os neurotransmissores e proteínas, envolvendo também ácido gama-aminobutírico, serotonina, glutamato e fator neurotrófico derivado do cérebro, que exercem funções importantes no controle do sistema neural, equilíbrio excitatório-inibitório, humor, funções cognitivas, processos de aprendizagem e memória (MAGALHÃES-GUEDES; DA ANUNCIAÇÃO; DO NASCIMENTO, 2020).

Portanto, cada vez mais se confirma que as bactérias gastrointestinais influenciam no comportamento e processos cognitivos do indivíduo, e, por isso, há um interesse renovado na função da modulação da microbiota na área neuropsiquiátrica (LIMA-OJEDA; RUPPRECHT; BAGHAL, 2017).

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura correspondente à área investigada. Esse tipo de estudo permite uma compreensão mais abrangente de uma problemática específica, assim como contribui para a produção de novos conhecimentos, a partir da síntese de estudos anteriores (BOTELHO et al., 2011).

Dessa forma, para Botelho e colaboradores (2011) uma revisão integrativa é um método específico, que resume o passado da literatura empírica ou teórica, a fim de sintetizar evidências e gerar informações novas, cientificamente embasadas. Além disso, proporciona a incorporação da aplicação desses estudos significativos, na prática em saúde (SILVEIRA, 2005).

O método foi escolhido porque melhor atende aos objetivos desse estudo, constituído de seis etapas distintas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

O estudo foi realizado no ambiente virtual, em que foram utilizados os seguintes descritores: “doença de Alzheimer” e “probióticos”. As estratégias de busca constaram de combinações nas línguas portuguesa e inglesa e o uso do operador booleano em português “E” e em inglês “AND”.

Levando em consideração a importância dessa etapa do estudo, foram escolhidas fontes consideradas seguras e reconhecidas no meio científico como as bases de dados: *Scientific Electronic Library* (SCIELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Google Acadêmico.

Inicialmente, foi selecionado o maior número possível de trabalhos, tendo em vista os descritores da pesquisa, os objetivos propostos e a seguinte problemática norteadora deste estudo: Qual a eficácia da administração de probióticos no tratamento da doença de Alzheimer?

Para compor a amostra, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais publicados no período de 2016 a 2021, cuja metodologia configurasse ensaios clínicos, envolvendo administração de probióticos em humanos e/ou animais

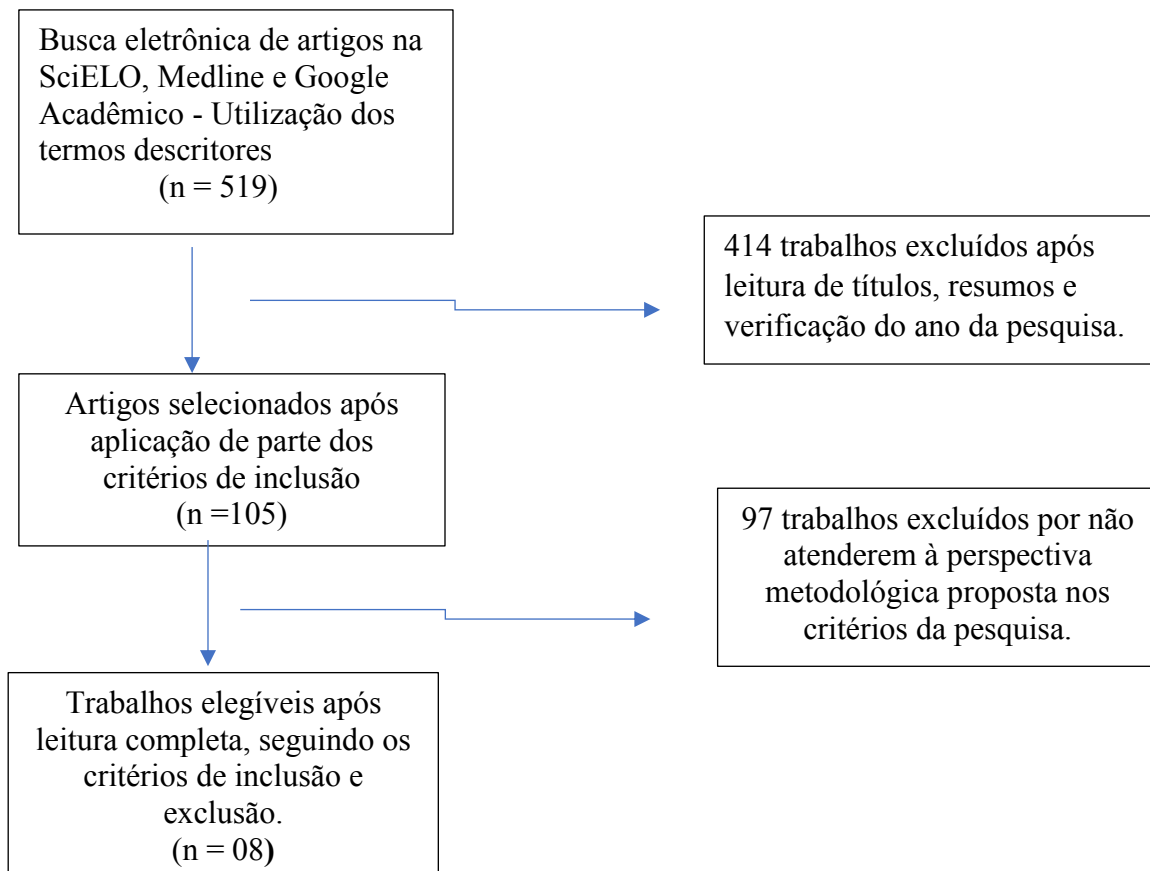


com DA ou com comprometimento cognitivo antecedente ao desenvolvimento da DA.

Foram excluídos estudos que envolviam o uso concomitante de probióticos e outros fármacos, e trabalhos de revisões narrativas, sistemáticas e integrativas.

O fluxograma abaixo (figura 4) traz um demonstrativo de como foi realizada a escolha dos trabalhos analisados na pesquisa, levando em consideração os termos descritores e os critérios de inclusão e exclusão.

**Figura 4** - Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria (2021).

## 4 RESULTADO E DISCUSSÕES

Após o levantamento dos dados e escolha dos trabalhos mais relevantes a partir dos critérios de inclusão e exclusão, atingiu-se um total de oito artigos, que foram lidos de forma criteriosa, a fim de elencar os principais resultados encontrados. A tabela 2 apresenta os resumos dos estudos realizados em ratos e a tabela 3 apresenta os resumos dos estudos realizados em humanos, como autoria e ano de publicação, título do trabalho, objetivos e conclusões.

**Tabela 2** - Principais informações sobre os estudos analisados (estudos em ratos)

<b>AUTORIA E ANO</b>	<b>TÍTULO DO TRABALHO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>CONCLUSÃO</b>
NIMGAMPALLE, KUNA E PRAVEEN, (2016)	Papel de Lactobacillus plantarum MTCC1325 no sistema de ATPases de transporte ligado à membrana no cérebro de rato induzido pela doença de Alzheimer	Avaliar a eficácia de Lactobacillus plantarum MTCC1325 na atividade de ATPases em regiões selecionadas do cérebro de ratos induzidos com Alzheimer.	Lactobacillus plantarum MTCC1325 exerceu uma ação benéfica em todo o sistema de ATPases no cérebro de rato induzido a DA, retardando a neurodegeneração.
NIMGAMPALLE e KUNA (2017)	Propriedades anti-Alzheimer do probiótico, Lactobacillus plantarum MTCC 1325 em ratos albinos induzidos pela doença de Alzheimer.	Avaliar as propriedades anti-Alzheimer de L. plantarum MTCC1325 produtora de acetilcolina contra a doença de Alzheimer induzida por D-Galactose em ratos albinos por meio de sua potencial natureza antioxidante e comunicação bidirecional entre intestino-cérebro eixo.	O estudo demonstrou que L. plantarum MTCC1325 pode ter propriedades anti-Alzheimer contra a doença de Alzheimer induzida por D-Galactose.

KOBAYASHI et al. (2017)	Potencial terapêutico de <i>Bifidobacterium breve</i> cepa A1 para prevenção de comprometimento cognitivo na Doença de Alzheimer	Investigar os efeitos da administração oral de <i>Bifidobacterium breve</i> cepa A1 (B. breve A1) no comportamento e nos processos fisiológicos em camundongos modelo com doença de Alzheimer	O estudo demonstrou que a administração oral de B. breve A1 a camundongos modelo de DA não só melhorou a disfunção cognitiva, mas também suprimiu a expressão de inflamação e genes imunorreativos induzidos por A $\beta$ . Esses resultados sugerem potencial terapêutico de B. breve A1 para prevenir o comprometimento cognitivo na DA.
NESRINE et al. (2021).	Tecnologia de fermentação de probióticos, um novo produto de kefir (PFT) melhorando o comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer induzida por estreptozotocina (STZ)	Avaliar a eficácia da Tecnologia de Fermentação de Probióticos (PFT), um produto de kefir, em aliviar os sintomas de DA através da regulação da microbiota intestinal usando um modelo de camundongo com DA induzida por estreptozotocina (STZ-) e para compare sua atividade com a sinvastatina, que comprovadamente trata eficazmente a DA.	Este estudo revela que a microbiota intestinal afeta o aprendizado e memória através do eixo microbiota-intestino-cérebro e que DA é altamente relacionado a alterações na composição da microbiota intestinal. A entrega de <i>Lactobacillus</i> via PFT, um produto de kefir, exibiu vários benefícios em camundongos com DA induzida por STZ. Demonstrou-se que o PFT não melhora apenas a função cognitiva junto com a melhoria dos marcadores histopatológicos, mas também restringe o estresse

			oxidativo, suprime a neuroinflamação, reduz a apoptose e aumenta o IDE, melhora vários fatores que fundamentam a patologia da DA.
--	--	--	---

Fonte: Autoria própria (2021).

**Tabela 3** - Principais informações sobre os estudos analisados (estudos em humanos)

<b>AUTORIA E ANO</b>	<b>TÍTULO DO TRABALHO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>CONCLUSÃO</b>
AKBARI et al. (2016).	Efeito da suplementação de probióticos na função cognitiva e no estado metabólico na doença de Alzheimer: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado	Avaliar os efeitos benéficos da suplementação de probióticos na função cognitiva, biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e estado metabólico em pacientes com DA.	No geral, o estudo atual demonstrou que o consumo de probióticos por 12 semanas afeta positivamente a função cognitiva e alguns estados metabólicos em pacientes com DA.
AGAHI et al. (2017).	A gravidade da doença de Alzheimer contribui para sua capacidade de resposta à modificação da microbiota intestinal? Um ensaio clínico duplo-cego	Avaliar a responsividade dos biomarcadores inflamatórios e oxidativos, bem como o estado cognitivo em pacientes com DA submetidos a tratamento com probióticos.	Concluiu-se que as indicações cognitivas e bioquímicas nos pacientes com DA grave são insensíveis à suplementação de probióticos. Portanto, além da formulação e dosagem de bactérias probióticas, a gravidade da doença e o tempo de administração afetam profundamente os resultados do tratamento.

XIAO et al. (2020).	Probiótico Bifidobacterium breve A1 em melhoria das funções cognitivas de adultos mais velhos com suspeita de comprometimento cognitivo leve: um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Testar o efeito da cepa probiótica, Bifidobacterium breve A1 (MCC1274), na restauração da cognição em uma população suspeita de CCI fisicamente saudável.	Os resultados do estudo indicam que B. breve A1 é uma abordagem segura e eficaz para melhorar as funções de memória de indivíduos com suspeita de CCI.
TON et al. (2020).	Estresse oxidativo e cognição em pacientes com doença de Alzheimer: efeitos da suplementação simbiótica.	Determinar a relação causal entre o uso de probióticos e atenuação da sintomatologia cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer e definir uma afinidade de correlação entre o estado cognitivo após a suplementação e redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio quantificadas.	Diante dos resultados analisados, verificou-se que a suplementação com kefir apresenta efeitos de modulação capaz de reduzir os danos cognitivos e inflamatórios relacionados à base neuropatológica da DA, podendo ser uma possibilidade de terapia adjuvante contra a evolução da doença.

Fonte: Autoria própria (2021).

De acordo com a pesquisa de Nimgampalle, Kuna e Praveen (2016), o início da patogênese da DA está associado ao comprometimento na função das enzimas ATPases que em geral desempenham um papel importante na aprendizagem e na memória.

Nesta pesquisa, ratos albinos foram submetidos à ingestão de D-galactose para indução de DA. Os testes realizados mostraram a redução das atividades de ATPases totais nas regiões do hipocampo e córtex cerebral, confirmando o desenvolvimento da DA. Em contrapartida, após suplementação com a cepa probiótica *L. plantarum*

MTCC1325, em 30 dias observou-se reversão de todos os constituintes das enzimas ATPase para níveis próximos do normal, retardando assim a neurodegeneração. No grupo de ratos suplementados com *L. plantarum* antes da ingestão de D- galactose, observou-se ainda a proteção dos neurônios e a estabilização da integridade estrutural e funcional das membranas biológicas, o que demonstra que *L. plantarum* apresenta características antioxidantes importantes para a prevenção da DA.

Conforme o estudo de Xiao *et al.* (2020), o comprometimento cognitivo leve (CCL) é caracterizado por um declínio das funções cognitivas que geralmente não interfere nas atividades da vida diária, mas está associado ao risco de desenvolver a doença de Alzheimer dentro de alguns anos, se não tratada. Nessa pesquisa, o experimento foi realizado em seres humanos, em que 79 pacientes com idade entre 50 e 79 anos participaram do estudo, sendo que 39 tomaram placebo, e 40 foram submetidos à suplementação com cápsulas da cepa probiótica *Bifidobacterium breve* A1.

Cada participante consumiu duas cápsulas de probióticos ou placebo diariamente durante 16 semanas. Uma melhora significativa das funções cognitivas foi observada para os participantes tratados nesse estudo. A pontuação RBANS (Bateria Repetível para Avaliação do Status Neuropsicológico - versão japonesa) foi realizada antes e depois do experimento e demonstrou uma melhora cognitiva de 11,3 pontos em comparação ao placebo ( $p < 0,0001$ ). A memória imediata, a pontuação visuoespacial/construtiva e a memória atrasada melhoraram em 9,2 pontos com *B. breve* A1 quando comparada ao grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Esse achado, embora busque estudos subsequentes de confirmação, pode sinalizar uma mudança profunda em como o CCI pode ser tratado e, talvez, como resultado, prevenir o desenvolvimento de comprometimento cognitivo em demências como a DA.

A pesquisa de Kobayashi e colaboradores (2017) também foi realizada com cepas de *B. breve* A1, dessa vez administrada a camundongos que receberam aplicação intracerebroventricular de proteína  $\beta$ -amiloide, induzindo a doença de Alzheimer nesses animais. A administração de *B. breve* A1 a camundongos com DA impediu o comprometimento do comportamento de alternância em um teste de labirinto em Y, e o tempo de latência foi reduzido em um teste de evitação passiva, indicando que preveniu a disfunção cognitiva, a memória de trabalho e a memória de longo prazo nos camundongos injetados com  $\beta$ -amiloide.

Além disso, a pesquisa revelou, a partir da análise de perfil de gene, que o consumo de *B. breve A1* suprimiu as expressões hipocámpais de inflamação e genes imunorreativos que são induzidos por  $\beta$ -amiloide. Todos esses resultados conferem a *B. breve A1* um perfil terapêutico significativo para o tratamento preventivo dos distúrbios de cognição na DA.

No estudo de Nimgampalle e Kuna (2017), ratos albinos foram induzidos à doença de Alzheimer através do consumo prolongado de D-Galactose (nutriente fisiológico e açúcar redutor), o qual antecipa o processo de envelhecimento, influenciando no déficit cognitivo. Além disso, a administração constante de D-Galactose em animais experimentais leva à degeneração das células nervosas e diminui os níveis de ACh no cérebro. A redução de acetilcolina é crucial para o aparecimento dos sintomas de DA.

De acordo ainda com Nimgampalle e Kuna (2017), o probiótico *L. plantarum* MTCC 1325 tem efeito antioxidante e sintetiza a ACh. Durante o experimento realizado na pesquisa, ratos com DA induzidos por D-galactose foram submetidos à suplementação com *L. plantarum* MTCC 1325 por 60 dias. A partir de uma bateria de testes cognitivos, foi observado que houve elevação do neurotransmissor colinérgico no hipocampo e nas regiões do córtex cerebral e conseqüentemente melhoramento nas atividades comportamentais e habilidades de aprendizagem. Tais resultados sugerem que o *L. plantarum* MTCC 1325 possui resposta satisfatória no melhoramento da doença de Alzheimer induzida por D-Galactose.

Já no estudo realizado por Nesrine e colaboradores (2021), camundongos foram induzidos à DA por ingestão de estreptozotocina (STZ) e foram submetidos à administração diária de um produto fermentado de kefir contendo *Lactobacillus* (PFT). O PFT apresentou resultados terapêuticos semelhantes à sinvastatina, fármaco utilizado no tratamento da DA.

Os efeitos apresentados a partir do consumo de PFT em camundongos incluem: supressão do acúmulo da proteína  $\beta$ -amiloide, aumento da função cognitiva e redução do estresse oxidativo, inflamação e apoptose. O estudo revela que a microbiota intestinal afeta o aprendizado e a memória na DA através do eixo microbiota-intestino-cérebro e sugere a modulação da microbiota como uma terapia em potencial no tratamento da doença.

No estudo realizado por Ton e colaboradores (2020), 34 pacientes previamente

diagnosticados com demência clínica, caracterizada pela deterioração cognitiva progressiva foram submetidos à suplementação com leite fermentado com kefir (conjunto de bactérias probióticas em forma de grãos) por 90 dias consecutivos. Dessa amostra inicial, apenas 13 concluíram completamente o experimento.

Nesse estudo, constatou-se por meio da avaliação do estresse oxidativo que a administração de kefir na dieta demonstra efeitos antioxidantes importantes, que resulta na melhoria cognitiva de pacientes com DA. Após 90 dias de suplementação com esse probiótico, os pacientes apresentaram uma significativa melhora em todos os testes cognitivos aplicados, em que foram analisados diferentes domínios cognitivos (memória, função visual-espacial e habilidades de abstração, funções executivas e de linguagem, habilidades construtivas e função atenciosa). Ao avaliar as funções de memória imediata e tardia, através da aplicação do mini-exame do estado mental (MMSE), verificou-se uma significativa recuperação cognitiva com melhora em aproximadamente 60% do desempenho apresentado em relação ao momento zero.

Além disso, segundo Ton e colaboradores (2020), os pacientes envolvidos nos testes foram submetidos à avaliação citométrica antes da suplementação e apresentaram altos níveis de inflamação, evidenciados pela quantificação de citocinas inflamatórias e marcado estado de estresse oxidativo. A intervenção clínica proposta nessa pesquisa demonstrou significativa queda desses indicadores com consequente aumento da viabilidade celular e redução do índice de apoptose.

Conforme o estudo desenvolvido por Akbari e colaboradores (2016), complicações como distúrbios cognitivos, estresse oxidativo, neuroinflamação, resistência à insulina e metabolismo lipídico alterado são observáveis na DA e são identificadas como influenciadas pela microbiota intestinal. Nesse estudo foi realizado um ensaio clínico com o objetivo de avaliar se o reforço da microbiota intestinal via suplementação de probióticos ajuda a melhorar os distúrbios cognitivos e metabólicos em pacientes com DA.

A amostra incluiu 60 pacientes diagnosticados com DA. Metade dos pacientes recebeu somente leite (grupo de controle – n = 30), e a outra metade (grupo probiótico - n = 30), recebeu 200 ml/dia de leite probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* ( $2 \times 10^9$  UFC / g para cada) por 12 semanas.

Os resultados da pesquisa de Akbari e colaboradores (2016) revelaram, após



avaliação, que o grau de deficiências cognitivas nos grupos probiótico e de controle após intervenção de doze semanas resultou em uma melhora significativa no grupo de probióticos (+ 27,90% ± 8,07) em comparação com suas contrapartes de controle (-5,03% ± 3,00). A diferença entre os dois grupos de teste foi estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ). Por outro lado, as mudanças em outros biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação mostraram-se insignificantes.

Percebe-se que entre o estudo de Ton e colaboradores (2020) e o de Akbari e colaboradores (2016) há estratégias metodológicas comuns. Ambos realizaram ensaios clínicos com administração de suplementação probiótica em pacientes com DA, tendo como base o leite, e em um intervalo de tempo relativamente semelhante. Contudo observa-se que, quanto aos resultados da pesquisa, em Ton, e colaboradores (2020), os pacientes envolvidos apresentaram relevante melhora cognitiva, além de uma queda significativa nos indicadores de inflamação e estresse oxidativo. Já em Akbari e colaboradores (2016), os indivíduos suplementados, apesar de mostrarem melhora cognitiva expressiva diante dos testes, não apresentaram, em sua maioria, diminuição referente aos marcadores de inflamação e estresse oxidativo.

Tal comparativo abre um viés para algumas discussões. Os grãos de kefir utilizados no leite, segundo Ton e colaboradores. (2020) eram compostos pelas espécies *Acetobacter acetii*, *Acetobacter sp.*, *Lactobacillus delbrueckii delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fructivorans*, *Enterococcus faecium*, *Leuconiracofus spac*, enquanto o leite probiótico utilizado no ensaio de Akbari e colaboradores (2016) continha *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum*. A diferença existente entre as formulações dos produtos probióticos de cada estudo sugere interferência em relação à resposta terapêutica para cada grupo de pacientes, o que remete ao fato, já mencionado nesta pesquisa, que as composições bacterianas que constituem a microbiota vão variar de acordo com cada indivíduo.

Verificou-se que a pesquisa de Agahi e colaboradores (2017) deu sequência à pesquisa de Akbari e colaboradores (2016). Ambas realizadas com praticamente a mesma amostra de pacientes, porém utilizando-se de suplementação probiótica diversificada em formato de cápsulas e administradas em dias alternados. O experimento, porém, não apresentou resultado satisfatório na diminuição dos sintomas cognitivos nem nos fatores indicadores de estresse oxidativo e inflamação.

Algumas razões podem explicar a discrepância dos resultados do trabalho de Agahi e colaboradores (2017) em comparação ao trabalho anterior. A formulação probiótica utilizada nas cápsulas era diferenciada, continha multiespécies probióticas de diferentes gêneros de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* consumida em dias alternados. Além disso, os pacientes com DA caíram para o estágio grave (83,5 vs. 67%) e menos para o estágio moderado (16,5 vs. 33%). Portanto, percebe-se que a administração de suplementos em uma etapa avançada da doença pode ser responsável por falhas nas respostas ao tratamento, pois, no estágio grave da DA, a perda de sinapses e o desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares são alterações patológicas irreversíveis.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados no decorrer do presente trabalho elucidam alguns tipos de comprometimentos cerebrais que envolvem os processos de desenvolvimento da DA. Diminuição nos níveis das enzimas ATPases, redução dos níveis de acetilcolina, estresse oxidativo, apoptose, neuroinflamação e acúmulo de placas de  $\beta$ -amiloide foram os principais eventos observados nos ensaios clínicos à base de cepas probióticas analisadas nesta pesquisa.

Nos testes realizados com as mais variadas formulações probióticas em modelos animais e humanos, observou-se melhoramento e reversão significativa em todos os marcadores cerebrais comprometidos, assim como nas funções cognitivas. Por outro lado, um dos estudos indicou que cápsulas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* administrados em dias alternados não apresentaram efeitos satisfatórios nos pacientes com nível muito avançado da doença. Em outro estudo, também se observou que não houve diminuição nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo após a suplementação probiótica.

É possível, portanto, concluir que a microbiota intestinal tem um importante papel na saúde e manutenção das funções cerebrais, de modo que desequilíbrios na sua composição (disbiose) podem culminar em vários transtornos mentais como a DA. Desta forma, apesar da necessidade de mais estudos e testes que corroborem os resultados, a modulação da microbiota, a partir do uso de probióticos, revela-se promissora e com efeitos significativos no tratamento dos sintomas e prevenção da DA.

## REFERÊNCIAS

- AGAHI, A. *et al.* A gravidade da doença de Alzheimer contribui para sua capacidade de resposta para modificar a microbiota intestinal? Um ensaio clínico duplo-cego. **Front Neurol**. 2017, 9, 662. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158897/>. Acesso em: 11 de outubro de 2021.
- AKBARI, E. *et al.* Efeito da suplementação de probióticos na função cognitiva e estado metabólico na doença de Alzheimer: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado. **Front Aging Neurosci**. 2016; 10 (8): 256. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.
- ALVAREZ-CALATAYUD, G. *et al.* Dieta e microbiota. Impacto na saúde. **Nutricion hospitalaria**, v. 35 p. 11-5, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351154/>. Acesso em: 13 de março de 2021.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Stages of Alzheimer's Alzheimer's Association**, 2018. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>. Acesso em: 20 março de 2021.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI). **World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia - an analysis of prevalence, incidence, cost and trends**. London: ADI; 2015.
- ANADURE, R. K.; SHANKAR, S.; PRASAD, A. S. **The gut-brain axis**. In: KAMATH, Sandhya S. (Ed.). **Livro-texto de medicina da API**. 11<sup>a</sup> ed. Madras: API, p. 1-5. 2019. Disponível em: <https://londrina.ifpr.edu.br/wpcontent/uploads/2020/03/rebro-no-transtorno-do-espectro-autista.pdf>. Acesso em: 21 de março de 2021.
- ARAÚJO, D. *et al.* Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. **Temas em saúde**, v. 19, n. 4, p. 8-26, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article>. Acesso em: 02 de abril de 2021.
- ARMSTRONG, R. A. The interface between Alzheimer's disease, normal aging, and related disorders. **Current aging science**, v. 1, n. 2, p. 122-132, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 31 de agosto de 2021.
- ARNAIZ, G.R.L.; ORDIERES, M. G.L. Brain Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase Activity In Aging and Disease. **Int J Biomed Sci**, v.10, p.85–102. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 22 de setembro de 2021.
- BARBOSA, F. *et al.* Microbiota indígena do trato gastrointestinal. **Revista de Biologia e Ciência da Terra**, Aracaju, v. 10, n. 1, p. 78-93, jan./jun. 2010. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/500/50016930008.pdf>. Acesso em: 12 de maio de 2021.
- BOTELHO, L. L. R; CUNHA, C. C. A; MACEDO, M. O método da revisão integrativa

nos estudos organizacionais. **Revista Eletrônica Gestão e Sociedade**. Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, maio/agosto de 2011. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org>. Acesso em: 12 de maio de 2021.

BUTLER, M. I.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. (2019). Man and the Microbiome: A New Theory of Everything? **Annu Rev Clin Psychol**, 15, pp. 371-398. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 12 de julho de 2021.

CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. Vínculo – **Revista do NESME**, v. 14, n. 2, 2017. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo>. Acesso em: 19 de julho de 2021.

CHENG, L. H. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **Jornal de Análise de Alimentos e Medicamentos**. 2019. Disponível em: <https://www.jfda-online.com/journal/vol27/iss1/>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

CRYAN, J.F.; O'MAHONY, S.M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterol Motil**, v.23, n.3, p. 187-192, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

CUNHA, H.V. Probióticos: o futuro da nutrição e saúde humana (e animal). **Food Safety Brazil**. 2016. Disponível em: <https://foodsafetybrazil.org/probioticos-futuro-da-nutricao-e-saude-humana-e-animal/?cn-reloaded=1>. Acesso em: 16 de novembro de 2021.

DADALTO, E.V. C.; GONÇALVES, F. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 26, n. 01, pp. 147-157, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.38482020>. Acesso em 05 de outubro de 2021.

DASH, S. *et al.* Microbioma intestinal e a dieta em psiquiatria: enfoque na depressão. **Curr Opin Psychiatry** 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000117>. Acesso em: 28 de março de 2021.

DEL'ARCO, A.P.W.T; MAGALHÃES, P. Saúde Gastrointestinal da Mulher: sintomas gastrointestinais e impacto na qualidade de vida da mulher brasileira. **Arq Gastroenterol**, v. 54, n. 2 p.115-122, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/nvV8dQpYnP5L>. Acesso em: 28 de março de 2021.

ENGEL, C. L. Doença de Alzheimer: o cuidado como potencial partilha de sofrimento. **Revista Núcleo de Estudos Interdisciplinares Sobre o Envelhecimento**. Porto Alegre, v. 22, n. 3, p. 9-27, 2017. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/72427>. Acesso em: 25 de setembro de 2021.

FAO/WHO. **Guidelines for the evaluation of probiotics in food**. FAO/OMS, 2001. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2021.

FIOCCHI, C.; PEREIRA, S.H.S. Microbiota Intestinal - Sua importância e função. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 100, p. 30-38, 2012. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online>. Acesso em: 11 de maio de 2021.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y em la enfermedad. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n. 2, p. 14-19, maio 2007. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia2.pdf>. Acesso em: 22 de maio de 2021.

GUARNER, F.; MALAGELADA JUNIOR, R. Flora Intestinal na saúde e na doença. **Lancet**, London, v. 8, n. 361, p. 512-519, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583961>. Acesso em: 21 de maio de 2021.

HUTTENHOWER, C. *et al.* Estrutura, função e diversidade do microbioma humano saudável. **Nature**. v. 486, n. 7402, p. 207-214, 2012. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/855684v1>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

IRIZARRY, MC; HYMAN BT. Terapêutica da doença de Alzheimer. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 60, n. 10 p.923-928. 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article/60/10/923/2917933>. Acesso em: 12 de maio de 2021.

KAGAN, B. L. *et al.* Propriedades antimicrobianas de peptídeos amilóides. **Pharmaceutics**. v. 2;9, n. 4, p.708 - 717. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297685>. Acesso em: 25 de abril de 2021.

KOBAYASHI, Y. *et al.* Potencial terapêutico da cepa A1 de Bifidobacterium breve para prevenir o comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer. **Relatórios científicos**. v.7 (1). 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 23 de setembro de 2021.

LANDEIRO, J. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental**. Tese (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas). Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica, Almada, Portugal, 2016.

LANGDON, A.; CROOK, N.; DANTAS, G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. **Genome Med** .8, pp. 39. 2016. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles>. Acesso em: 19 de julho de 2021.

LEE, J.H.; SEVIGNY, J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. **Alzheimer Dis Assoc Disord**. v. 25 p. 58-62, 2011. Disponível em: <https://journals.lww.com/alzheimerjournal/Abstract>. Acesso em: 22 de setembro de 2021.

LE PAGE, A. *et al.* Papel do sistema imunológico inato periférico no desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Experimental Gerontology**. v. 107, p. 59–66, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/iosen/C3%A7a%20de%20Alzheimer>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. “I Am i and My Bacterial Circumstances”: Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. **Psiquiatria de Frente**, Suíça, v. 8, p. 153, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. Acesso em: 17 de maio de 2021.

LYTE, M. Os probióticos funcionam mecanicamente como veículos de entrega de compostos neuroativos: endocrinologia microbiana no projeto e uso de probióticos. **Bio Essays**, v. 33, n. 8, p. 574–581, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/bies.201100024>. Acesso em: 10 de abril de 2021.

MAGALHÃES-GUEDES, K.T; DA ANUNCIACÃO, T. A; DO NASCIMENTO, A. S. M. **Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão**. In: CASTRO, L.H.A; PEREIRA, T.T. OESTERREICH, S.A. Ciências da saúde: Campo promissor em pesquisa. Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. cap.13, p. 105-112.

MAIER, E.; ANDERSON, R.; ROY, N. Compreendendo como as bactérias anaeróbicas obrigam comensais regulam as funções imunológicas no intestino grosso. **Nutrients**. p. 45-73, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303826/>. Acesso em: 05 de abril de 2021.

MARKOWIAK, P.; SLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**. 9, pp. 1021, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021>. Acesso em: 04 de agosto de 2021.

MARTINS, A.L. P.; LIMA, A.A. **Perfil da microbiota residente intestinal e sua relação com a depressão**. 2018. 24 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/12641>. Acesso em: 23 de maio de 2021.

MENDES, K.D. S; SILVEIRA, R.C.C. P.; GALVAO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enfermagem**. Florianópolis, v. 17, n. 4, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 14 de setembro de 2021.

MILLION, M. *et al.* Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **International Journal Of Obesity**, França, v. 36, n. 6, p.817-825, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 17 de abril de 2021.

MISHRA, V. *et al.* Probiotics as potential antioxidants: A systematic review. **J. Agric. Food Chem**, v. 64, n. 14, 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf506326t>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.

NESRINE, S.E.S.; ESRAA, A. *et al.* **Tecnologia de fermentação de probióticos, um novo produto de Kefir, para o melhoramento cognitivo na doença de Alzheimer esporádica induzida por estreptozotocina em camundongos.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

NETO, J. S. *et al.* A Fitoterapia como terapêutica complementar no tratamento do Alzheimer. **Revista Ciência da Saúde Nova Esperança**, v.12, n. 2, 2014.

NIMGAMPALLE, M.; KUNA, Y. Propriedades Anti-Alzheimer de Probiótico, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 em Ratos Albino induzidos pela Doença de Alzheimer. **J Clin Diagn Res**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969160/>. Acesso em: 15 de setembro de 2021.

NIMGAMPALLE, M.; KUNA, Y.; PRAVEEN, K. Papel dos *Lactobacillus plantarum* MTCC1325 no sistema de ATPases de transporte ligado à membrana no cérebro de rato induzida pela doença de Alzheimer. **Bio Impacts**, v. 6, n. 4, p. 203-209, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265536/>. Acesso em: 17 de setembro de 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE-OMS. **Depression and other common mental disorders: global health estimates.** Geneva: WHO; 2017. Disponível em: [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en). Acesso em: 14 de maio de 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde.** Resumo. Geneva: OMS; 2015.

OZAN, Z.T.; TANIK, N.; INAN, L.E. A constipação está associada à cefaleia do tipo tensional em mulheres. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 77, n. 3, p. 161-165, 2019. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4303>. Acesso em: 09 de maio de 2021.

PALAU-RODRIGUEZ, M. *et al.* **Metabolomic insights into the intricate gut microbial– host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes.** **Front Microbiol**, v. 6, p. 1151, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579078/>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

PASTERNAK, J. J. **Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias.** Porto Alegre: Artmed. 2.ed. p.20-40, 2002.

PENDERS, C. *et al.* Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal na primeira infância Pediátrica. **Netherlands: The Journal of Pediatrics**. v. 118, n. 2, p: 21-511, 2006. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13278/1/21409741.pdf>. Acesso em: 14 de abril de 2021.

PEREIRA, Olívia. **Teorias que explicam o mecanismo fitopatológico da doença de Alzheimer.** Farmácia Alzheimer. 2010. Disponível em: <http://4.bp.blogspot.com>. Acesso em: 16 de novembro de 2021.



PISTOLLATO, F. *et al.* **Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease.** *Nutrition Reviews*, v. 74, n. 10, p. 624-34, 2016. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/27634977>. Acesso em: 27 de abril de 2021.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R. *et al.* Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci. Technol.* Amsterdam, v.13, p.3-11, 2002.

QUIGLEY, E.M. M. Eixo microbiota-cérebro-intestino e doenças neurodegenerativas. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 12. p. 94, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039142/>. Acesso em: 03 de maio de 2021.

ROCKWOOD, K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 5. p. 677-85, 2004. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/75/5/677.short>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.

SANCHEZ, M.R. *et al.* Differential paralog divergence modulates genome evolution across yeast species. **PLoS Genet**, v. 13 n. 2, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosgenetics>. Acesso em: 07 de agosto de 2021.

SAYEG, N. Alzheimer's Disease. **RBM**, v. 68 n. 12, 2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-666313>. Acesso em: 22 de setembro de 2021.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista psiquiátrica**. Rio Grande do Sul. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsjbTnBCps4XM>. Acesso em 22 de agosto de 2021.

SILVA, I. R. M. *et al.* Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**. v.1, n.2, p. 28-50. 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/VITORM~1/AppData/Local/Temp/3412-10173-1-PB.pdf>. Acesso em: 22 de abril de 2021.

SILVEIRA, R.C.C.P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências [dissertação]**. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/KBW9WsfzTKZh6DKgY>. Acesso em: 12 de maio de 2021.

TON, A.M.M. *et al.* Estresse oxidativo e demência em pacientes com Alzheimer: efeitos da suplementação simbiótica. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 01, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uvv.br/handle/123456789/540>. Acesso em: 03 de agosto de 2021

UNDERHIL, D. M.; ILIEV I. D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. **Journal Nature Reviews Immunology**, v. 14 p. 405–

416, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854590/>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

VITETTA L, VITETTA G, HALL S. Tolerância imunológica e função: associações entre bactérias intestinais, probióticos, prebióticos e fagos, 2018. **Frontiers in immunology**. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02240/full>. Acesso em: 04 de maio de 2021.

VOGT, N.M. *et al.* Alterações do microbioma intestinal na doença de Alzheimer. **Reports**, v. 7, n.1, p. 3537, 2017. Disponível em: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10051978>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

XIAO, J. *et al.* Probiótico *Bifidobacterium breve* na melhoria das funções cognitivas de adultos mais velhos com suspeita de comprometimento cognitivo leve: um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **J Alzheimers Dis.** (2020) 77: 139–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623402/>. Acesso em: 23 de setembro de 2021.

YARANDI S.S. *et al.* Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 22, n. 2, p. 201-12, 2016. Disponível em: <https://www.jnmjournal.org/journal>. Acesso em: 30 de abril de 2021.

ZHANG, W. Y. *et al.* Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. **Bioorg Med Chem Lett.** v. 24, n. 2, p. 604-8, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/259447421>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.