

Avaliação da microbiota intestinal e uso de probióticos na doença de Alzheimer

Evaluation of intestinal microbiota and use of probiotics in Alzheimer's disease

Evaluación de la microbiota intestinal y uso de probióticos en la enfermedad de Alzheimer

- 1 Janaína Carla Parizotto da Rosa  [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 2 Isadora Goldbaum Calil Lopes - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 3 Amanda Letícia Rainieri - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 4 Renato Daniel Ramalho Cardoso - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 5 Paula Souza Lage - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: **1, 2, 3** [Especialista, Psiquiatria no Hospital Vida, Londrina, PR, Brasil]; **4** [Doutor, Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental, Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR, Brasil]; **5** [Doutora, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil]

Editor Chefe responsável pelo artigo: Marsal Sanches

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Rosa JCP [1,10,14], Lopes IGC [5,10], Rainieri AL [6,13], Cardoso RDR [5,14], Lage OS [10,14]

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 25/09/2024

Aprovado em: 26/11/2024

Publicado em: 31/12/2024

Como citar: Rosa JCP, Lopes IGC, Rainieri AL, Cardoso RDR, Lage PS. Avaliação da microbiota intestinal e uso de probióticos na doença de Alzheimer. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2024;14:1-20. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1346>

RESUMO:

Introdução: Doença de Alzheimer é uma doença decorrente de processo neurodegenerativo que se manifesta por perdas cognitivas, em particular da memória episódica e da aprendizagem. Por ser um transtorno neurocognitivo que afeta a memória, pensamento e comportamento, é a causa mais comum de demência e apresentam um impacto significativo nas atividades diárias, com alta morbidade e mortalidade. A microbiota intestinal desempenha um papel importante na regulação das funções e do comportamento cerebral, por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro. Diversos estudos têm demonstrado uma correlação entre a desregulação da microbiota intestinal e doenças neurodegenerativas. **Objetivo:** Descrever e analisar o envolvimento da microbiota intestinal e a relação dos probióticos na Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura e selecionados artigos publicados de revistas indexadas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online ([SCIELO](#)), National Library of Medicine/NLM ([MEDLINE](#)) e National Library of Medicine/NLM ([PUBMED](#)). **Resultados:** Os estudos avaliados demonstraram uma relação positiva da microbiota intestinal no desenvolvimento ou progressão da Doença de Alzheimer e embora existam poucos ensaios clínicos avaliando o efeito do consumo de probióticos em humanos com Doença de Alzheimer, os resultados encontrados até o momento indicam que a suplementação com probióticos possuem contribuição benéficas, como uma diminuição do processo inflamatório e da progressão da doença em questão. **Conclusão:** A microbiota intestinal pode ser influenciada por probióticos em pacientes com Doença de Alzheimer, trazendo melhoras cognitivas e comportamentais, melhorando assim a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, microbiota intestinal, probióticos, microbioma gastrointestinal

ABSTRACT:

Introduction: Alzheimer's disease is a disease resulting from a neurodegenerative process that is manifested by cognitive losses, particularly episodic memory and learning. As it is a neurocognitive disorder that affects memory, thinking and behavior, it is the most

common cause of dementia and has a significant impact on daily activities, with high morbidity and mortality. The gut microbiota plays an important role in regulating brain functions and behavior, through the microbiota-gut-brain axis. Several studies have demonstrated a correlation between dysregulation of the intestinal microbiota and neurodegenerative diseases.

Objective: To describe and analyze the involvement of the intestinal microbiota and the relationship of probiotics in Alzheimer's disease.

Methodology: An integrative review of the literature was carried out and articles published in journals indexed in the Scientific Electronic Library Online ([SCIELO](#)), National Library of Medicine/NLM ([MEDLINE](#)) and National Library of Medicine/NLM ([PUBMED](#)) databases were selected.

Results: The studies evaluated demonstrated a positive relationship between the intestinal microbiota in the development or progression of Alzheimer's disease and although there are few clinical trials evaluating the effect of probiotic consumption in humans with Alzheimer's disease, the results found so far indicate that supplementation with probiotics has a contribution beneficial effects, such as a reduction in the inflammatory process and the progression of the disease in question. **Conclusion:** The intestinal microbiota can be influenced by probiotics in patients with Alzheimer's disease, bringing cognitive and behavioral improvements, thus improving the quality of life of these patients.

Keywords: Alzheimer's disease, intestinal microbiota, probiotics, gastrointestinal microbiome

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad resultante de un proceso neurodegenerativo que se manifiesta por pérdidas cognitivas, particularmente de memoria episódica y de aprendizaje. Al ser un trastorno neurocognitivo que afecta a la memoria, el pensamiento y la conducta, es la causa más común de demencia y tiene un impacto significativo en las actividades diarias, con una alta morbilidad y mortalidad. La microbiota intestinal juega un papel importante en la regulación de las funciones y el comportamiento del cerebro, a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Varios estudios han demostrado una correlación entre la desregulación de la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas. **Objetivo:** Describir y analizar la implicación de la microbiota intestinal y la relación de los probióticos en la EA. **Metodología:** Se realizó una revisión integradora de la literatura y se seleccionaron artículos publicados en revistas indexadas en las bases de datos Scientific Electronic Library Online ([SCIELO](#)), National Library of

Medicine/NLM ([MEDLINE](#)) y National Library of Medicine/NLM ([PUBMED](#)).

Resultados: Los estudios evaluados demostraron una relación positiva entre la microbiota intestinal en el desarrollo o progresión de La enfermedad de Alzheimer y aunque existen pocos ensayos clínicos que evalúen el efecto del consumo de probióticos en humanos con La enfermedad de Alzheimer, los resultados encontrados hasta el momento indican que la suplementación con probióticos tiene un Aporta efectos beneficiosos, como una reducción del proceso inflamatorio y de la progresión de la enfermedad en cuestión. **Conclusión:** La microbiota intestinal puede ser influenciada por los probióticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, trayendo mejoras cognitivas y conductuales, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, microbiota intestinal, probióticos, microbioma gastrointestinal

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pelo acúmulo de placas senis compostas de peptídeos beta amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares compostos de formas hiperfosforiladas da proteína tau associada aos microtúbulos e neuroinflamação que leva à neurodegeneração, com declínio cognitivo gradual [1, 2]. Ela é a causa mais recorrente de demência, com uma incidência de 60% a 80% dos casos e por isso a doença tem acometido de forma significativa a população idosa, sendo uma grande causa de morbidade e mortalidade [3, 4].

Atualmente em torno de 47 milhões de pessoas possuem algum tipo de demência, de acordo com epidemiologia global. É possível observar que a Doença de Alzheimer aumenta sua prevalência com o avanço da idade, variando de 0,16% a 23,4% entre indivíduos com 65-69 anos e com mais de 85 anos respectivamente. Isto é comum na maioria das demências neurodegenerativas [5].

Considerando-se o Brasil, esta doença tem se tornado uma questão de saúde pública preocupante, visto que há um considerável envelhecimento da população. Isto tem trazido consigo um aumento nas taxas de mortalidade e a observação de um considerável aumento de registros da doença em âmbito nacional [6]. Isto é demonstrado pelo posicionamento da Doença de Alzheimer como a sétima principal causa de morte no país.

Observou-se um aumento de 49% no número de óbitos entre 2009 e 2019 [7].

Quando se trata das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com DA, estas incluem comprometimento cognitivo amnésico, cognição espacial, memória de trabalho e comprometimento de linguagem [8]. E outras manifestações fazem com que o paciente dependa de ajuda para realizar suas tarefas diárias, o que causa estresse físico e emocional para familiares e sobrecarga aos cuidadores [9, 10].

Nos últimos anos, o eixo microbiota-intestino-cérebro emergiu como um ponto focal da investigação biomédica e um potencial alvo terapêutico para o tratamento de doenças do Sistema Nervoso Central. Isso devido a microbiota intestinal desempenhar um papel fundamental na regulação das funções e do comportamento, interagindo de várias formas, estabelecendo uma comunicação bidirecional por meio do eixo microbiota-intestino cérebro. Sendo o nervo vago o elo entre eles, uma vez que ele é um importante componente do sistema nervoso parassimpático, transportando informações entre o sistema digestório e o cérebro. As fibras vagais aferentes não entram em contato direto com a microbiota da luz intestinal, portanto a comunicação entre eles ocorre pela difusão de compostos de microrganismos ou por células do epitélio intestinal que retransmitem os sinais da microbiota, estabelecendo uma comunicação mútua entre a microbiota e o cérebro [11].

A alteração na composição da microbiota intestinal é determinada pelo aumento da permeabilidade da barreira intestinal e pela ativação das células imunológicas, levando ao comprometimento da função da barreira hematoencefálica que promove neuroinflamação, perda neuronal, lesão neural e, finalmente, DA [12]. Estudos recentes demonstraram um papel relevante de microrganismos residentes no intestino no desenvolvimento ou progressão de doenças neurodegenerativas [13, 14].

Com o envelhecimento, a composição e diversidade da microbiota intestinal são afetadas, o que pode estar relacionado com o declínio dos efeitos benéficos das funções da microbiota e o aumento de doenças no hospedeiro [15]. Isso em decorrência a um desequilíbrio que aumenta as bactérias pró-inflamatórias e diminui as bactérias anti-inflamatórias [16].

Pode-se observar uma potencial influência na função deste órgão fatores como o uso de antibióticos, a administração de probióticos, infecção por

patógenos, hábito alimentar, entre outros. Isso pode consequentemente, ter uma potencial influencia no comportamento cognitivo e com isso ampliar o risco do desenvolvimento de doenças como a Doença de Alzheimer [[17](#)].

Os probióticos são suplementos de microrganismos vivos que podem promover uma microbiota intestinal equilibrada no hospedeiro, resultando em efeitos positivos [[10](#)]. Várias cepas probióticas exerceram efeitos terapêuticos positivos na DA, com foco nos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Um ensaio clínico randomizado demonstrou que o aumento da ingestão de *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *Bifidobacterium* e produtos lácteos fermentados alterou a diversidade da microbiota intestinal e melhorou significativamente os escores do Mini-Exame do Estado Mental [[18](#)]. Os probióticos suprimem as respostas inflamatórias. Além disso, alguns estudos demonstraram que os probióticos reduziram a inflamação da mucosa modulando as redes de citocinas e as células da imunidade inata e regulando as respostas imunes locais [[19](#)].

Neste contexto, levando em consideração o crescente envelhecimento da população, o aumento da prevalência da doença de Alzheimer, a alta taxa de morbidade e mortalidade dessa e a necessidade de mais estudos a respeito do envolvimento da microbiota intestinal e seu envolvimento com a DA, objetivou-se com esta revisão da literatura, descrever e interrelacionar a microbiota intestinal e a relação dos probióticos na DA, disponíveis na literatura científica.

Metodologia

Para a construção deste artigo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, no qual foram selecionados artigos publicados de revistas indexadas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online ([SCIELO](#)), National Library of Medicine/NLM ([MEDLINE](#)) e National Library of Medicine/NLM ([PUBMED](#)).

Quanto ao delineamento do estudo, este foi dividido em duas etapas sendo a primeira a busca por artigos nacionais e internacionais nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores: doença de Alzheimer, microbiota intestinal, probióticos, demência, Alzheimer's Disease, Gut microbiota, Probiotics and dementia, sendo encontrados 302 artigos ao total.

Posteriormente estes foram avaliados por meio de seus títulos e resumos, tendo como base os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os critérios de inclusão foram estudos utilizando métodos de revisões, meta-análises e ensaios clínicos controlados e randomizados publicados no período de 2014 a 2024. Os critérios de exclusão abrangeram estudos com mais de 10 anos de publicação, artigos que não eram de livre acesso, além de estudos com baixo rigor metodológico.

Os artigos que demonstraram relação ao tema proposto, obedecendo aos critérios, foram adicionados ao estudo. Os textos selecionados para a revisão foram lidos na íntegra, interpretados e foi realizada a elaboração de uma síntese das informações. Esses critérios foram estabelecidos com o intuito de garantir a qualidade e relevância dos estudos selecionados, contribuindo para a validade e confiabilidade dos resultados obtidos na revisão.

Resultados e discussão

Após o término da fase de busca de dados, foram encontrados 302 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 34 artigos relacionados com o envolvimento da microbiota intestinal e DA e 10 artigos específicos a respeito dos probióticos e DA. Assim, foram analisados 44 artigos. Com o intuito de promover melhor compreensão do artigo essa seção foi dividida em duas sub-seções.

Síntese dos artigos selecionados

Com o objetivo de consolidar e apresentar de maneira clara as descobertas desses artigos, elaborou-se o [Quadro 1](#), que destaca informações essenciais, incluindo título, autor e ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões obtidas a partir da pesquisa.

A microbiota intestinal humana adulta consiste principalmente em bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes; as outras bactérias como: Actinobactérias, Proteobactérias, Fusobactérias e Verrucomicrobia [26]. A disbiose intestinal é caracterizada principalmente por um aumento na relação Firmicutes/Bacteroidetes, o que poderia causar acúmulo intestinal de Proteína Precursora de Amiloide desde os estágios iniciais da DA [27].

Estudos demonstraram que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na função cerebral e nas mudanças no comportamento dos indivíduos e na formação de amilóides bacterianos. Os lipopolissacarídeos e os amilóides bacterianos sintetizados pela microbiota intestinal podem

desencadear as células imunológicas que residem no cérebro e podem ativar a resposta imune levando à neuroinflamação [12].

Na verdade, a microbiota intestinal tem implicado em uma ampla variedade de doenças neurodegenerativas incluindo esclerose múltipla (EM) [28], esclerose lateral amiotrófica (ELA) [29], atrofia de múltiplos sistemas (MSA) [30], doença de Parkinson (DP) [31] e DA [32 - 34].

A composição da microbiota intestinal de pacientes com DA difere daquela de pessoas saudáveis, especificamente no que diz respeito à diversidade microbiana e às proporções de espécies bacterianas específicas [13]. Estudo de Liu e colaboradores em 2019, demonstrou que os pacientes com DA apresentaram menor abundância de Clostridiaceae (1,53% vs. 3,89%, $P = 0,002$), Lachnospiraceae (14,26% vs. 19,29%, $P = 0,006$) e Ruminococcaceae (8,08% vs. 14,25%, $P = 0,019$) [35].

O funcionamento adequado entre o eixo cérebro e barreira gastrointestinal, bem como a composição da microbiota intestinal demonstraram ser elementos chave na neuroproteção [36].

O uso de probióticos, sua relação com a microbiota intestinal e a DA

Devido a importância dos probióticos e sua relação com a microbiota intestinal e a DA foi escrito uma sub-seção para melhor compreensão de seus efeitos.

Os probióticos são microrganismos vivos que beneficiam a saúde do hospedeiro quando administrado em condições e quantidades adequadas, sendo comercializados como iogurtes ou como cápsulas, comprimidos, sachês, líquidos ou outras apresentações [37]. O efeito desses dependem da cepa e da dose consumida. Os probióticos humanos consistem em bactérias pertencentes aos gêneros Lactobacillus, Bifidobacterium, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus e Bacilos e leveduras do gênero Saccharomyces [38].

Os efeitos dos probióticos em distúrbios intestinais já é bem aceito na literatura científica e após os estudos que visam descrever e compreender o eixo intestino-cérebro, passou-se então a investigar a influência desses sobre o Sistema Nervoso Central. Os probióticos apresentam inúmeras funções e ações atuando no lúmen intestinal, na lâmina própria, na barreira mucosa e nos elementos vasculares e neurológicos, além de atuarem no

músculo liso e nos linfonodos mesentéricos e são capazes ainda de modular a microbiota intestinal melhorando os sintomas da DA. As cepas probióticas testadas mostraram efeitos benéficos no tratamento da DA, melhorando funções cognitivas comportamentais e biomarcadores. Além disso, a microbiota influencia o sistema imunológico modulando quimiocinas e citocinas, impactando a saúde neuronal [36].

Emery e colaboradores, em 2017, já haviam demonstrado que os simbióticos apresentavam resultados promissores no tratamento de doenças degenerativas, melhorando a função cognitiva e reduzindo a inflamação. O papel da microbiota intestinal na produção de neurotransmissores e compostos neuroativos, como os ácidos graxos de cadeia curta, é fundamental para a homeostase do sistema nervoso. As intervenções terapêuticas direcionadas incluindo modulação dietética e suplementação simbiótica, oferecem benefícios potenciais para o tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, são necessários estudos clínicos mais aprofundados para compreender e aproveitar plenamente esse potencial terapêutico [39].

Estudos observaram que ácidos nucléicos bacterianos são encontrados no tecido cerebral "post mortem" de pacientes com DA, indicando que as bactérias são capazes de entrar no tecido cerebral [22, 40]. Ademais a produção de Ácido Ferúlico (AF) por probióticos das cepas: *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826, *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 e *Bifidum animalis* demonstraram a capacidade de produzir antioxidantes em grandes quantidades, atraindo a atenção pelo seu efeito terapêutico contra a DA, devido à sua capacidade de atingir múltiplos estágios da doença.

Uma hipótese para o mecanismo de ação envolve a inserção parcial de AF entre os peptídeos A β , mediado pela presença de hidroxila e porções carboxila que permitem a formação de ligações de hidrogênio entre esses peptídeos. No geral, os probióticos produtores de AF demonstraram não só prevenir o desenvolvimento da DA através da eliminação de espécies reativa de oxigênio, mas também poderia inibir a formação, deposição e maturação de beta-amilóide (A β) de maneira dependente da dose. Um mecanismo de ação secundário proposto para antioxidantes derivados de probióticos gira em torno da sirtuína-1 (SIRT1) proteína desacetilase, que documentou efeitos neuroprotetores benéficos resultantes da regulação de vários antioxidantes genes [19].

Trabalho de Kim e colaboradores, em 2021, reforçaram a ação dos probióticos repercutindo sobre o eixo intestino-cérebro em idosos saudáveis, no qual a alteração da composição do ambiente intestinal poderia proporcionar saúde intelectual. Porém, ainda não é usualmente usado a alteração na dieta com o intuito de evitar ou atrasar o decaimento na função cerebral na população senil [40].

Outro estudo utilizando a técnica de biologia molecular da Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (qPCR), comparou a quantidade de determinados grupos de bactérias em amostras fecais de indivíduos saudáveis com indivíduos com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral. E o segundo grupo apresentou uma elevada quantidade de bactérias pró-inflamatórias dos gêneros *Escherichia* e *Shigella* e uma diminuição do número de bactéria anti-inflamatória *Eubacterium rectale*, sugerindo que isso poderia estar associado a um estado inflamatório periférico em pacientes com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral [41].

Conclusão

Com base nos dados expostos é possível concluir que a microbiota intestinal pode ser influenciada por intervenções dietéticas e probióticas em pacientes com Doença de Alzheimer, trazendo melhoras cognitivas e comportamentais, melhorando assim a qualidade de vida desses pacientes. Isso pode ser explicado devido a existência de uma correlação positiva entre o uso de probióticos e a saúde mental por meio da ação neuroprotetora desses frente os agentes lesivos do sistema nervoso.

Diante dos estudos propostos é possível descrever que os probióticos podem alterar funções fisiológicas, interferindo na homeostase e na barreira intestinal, assim como na resposta imunológica. Além de modificar a função cerebral, resultando em resultados benéficos sobre doenças psiquiátricas e neurológicas.

Entretanto, ainda há poucos trabalhos correlacionando os benefícios dos probióticos com a DA em humanos. Dessa maneira é necessário o desenvolvimento de mais estudos avaliando os benefícios da suplementação com probióticos, até mesmo para que eles possam ser usados como estratégias de manipulação da microbiota e assim influenciar positivamente nas doenças neurodegenerativas.

Referências

1. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-39. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001> PMID:31564456
PMCID:PMC6778042
2. Chandra S, Sisodia SS, Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegener*. 2023;18:9. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00595-7> PMID:36721148
PMCID:PMC9889249
3. Morley JE, Farr SA, Nguyen AD. Alzheimer disease. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):591-601. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.006> PMID:30336989
4. Araújo SRM, Cunha ER, Marques IL, Paixão SA, Dias AFG, Sousa PM, Soares NKP, Sousa MO, Lobato RM, Souza MTP. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. *Res Soc Dev*. 2023;12(2):e29412240345. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1767827>
5. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018;26(4):347-57. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308> PMID:29614878
6. Melo SC, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VMA. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000-2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):762-71. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200059> PMID:33295419
7. Paschalidis M, Konstantyner TCRO, Simon SS, Martins CB. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2023;32(2):e2022886. <https://doi.org/10.1590/s2237-96222023000200002> PMID:37194750 - PMCID:PMC10194304

8. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y> PMID:33986301 - PMCID:PMC8574196
9. Grabher BJ. Effects of Alzheimer disease on patients and their family. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(4):335-40. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.218057> PMID:30139888
10. Faulin TDES, Estadella D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. *Arq Gastroenterol*. 2023;60(1):144-54. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202301000-17> PMID:37194773
11. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049> PMID:29467611 PMCID:PMC5808284
12. Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: neuroinflammation is to blame? *Nutrients*. 2020;13(1):37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037> PMID:33374235 PMCID:PMC7824474
13. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(1):477-96. <https://doi.org/10.18632/aging.203826> PMID:35027502 - PMCID:PMC8791218
14. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment. *Mol Neurobiol*. 2020;57(12):5026-43. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3> PMID:32829453 PMCID:PMC7541367
15. Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol*. 2019;19:236. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1616-2> PMID:31660868 - PMCID:PMC6819604

16. Pellegrini C, Fornai M, D'Antongiovanni V, Antonioli L, Bernardini N, Derkinderen P. The intestinal barrier in disorders of the central nervous system. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):66-80. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00241-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00241-2) PMID:36334596
17. Minter MR, Zhang C, Leone V, Ringus DL, Zhang X, Oyler-Castrillo P, Musch MW, Liao F, Ward JF, Holtzman DM, Chang EB, Tanzi RE, Sisodia SS. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016;6:30028. <https://doi.org/10.1038/srep30028> PMID:27443609
PMCID:PMC4956742
18. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D. Commentary: does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Front Neurol*. 2019;10:667. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00667>
PMID:31333558 - PMCID:PMC6624731
19. Sichetti M, De Marco S, Pagiotti R, Traina G, Pietrella D. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (L. rhamnosus, B. lactis, and B. longum). *Nutrition*. 2018;53:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.005> PMID:29674267
20. Zou X, Zou G, Zou X, Wang K, Chen Z. Gut microbiota and its metabolites in Alzheimer's disease: from pathogenesis to treatment. *PeerJ*. 2024;12:e17061. <https://doi.org/10.7717/peerj.17061>
PMID:38495755 - PMCID:PMC10944166
21. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, Hamidi GA, Salami M. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256> PMID:27891089
PMCID:PMC5105117
22. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, Guerra e Oliveira T, Campos-Toimil M, Meyrelles SS, Pereira TMC, Vasquez EC. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2638703.

<https://doi.org/10.1155/2020/2638703> PMID:32411323
PMCID:PMC7201593

- 23. Arora K, Green M, Prakash S. The microbiome and Alzheimer's disease: potential and limitations of prebiotic, synbiotic, and probiotic formulations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:537847. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847> PMID:33384986
PMCID:PMC7771210
- 24. Frausto DM, Forsyth CB, Keshavarzian A, Voigt RM. Dietary regulation of gut-brain axis in Alzheimer's disease: importance of microbiota metabolites. *Front Neurosci.* 2021;15:736814. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.736814> PMID:34867153
PMCID:PMC8639879
- 25. Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, Camargo CQ, Rabito EI. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021;79(2):160-70. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa037> PMID:32556236
- 26. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014> PMID:30634578
PMCID:PMC6351938
- 27. Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, Schäfer KH, Pietrzik CU, Grimm M, Hartmann T, Schwiertz A, Endres K. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):775-88. <https://doi.org/10.3233/jad-160926> PMID:28035935
- 28. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed).* 2017;32(3):175-84. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.07.010>
- 29. McCombe PA, Lee JD, Woodruff TM, Henderson RD. The peripheral immune system and amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:279. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00279>
PMID:32373052 - PMCID:PMC7186478

- 30. Engen PA, Dodiya HB, Naqib A, Forsyth CB, Green SJ, Voigt RM, Kordower JH, Mutlu EA, Shannon KM, Keshavarzian A. The potential role of gut-derived inflammation in multiple system atrophy. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(2):331-46. <https://doi.org/10.3233/jpd-160991> PMID:28234259
- 31. Scheperjans F, Derkinderen P, Borghammer P. The gut and Parkinson's disease: hype or hope? *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S31-9. <https://doi.org/10.3233/jpd-181477> PMID:30584161 - PMCID:PMC6311363
- 32. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2014;6:127. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00127>
- 33. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):1-15. <https://doi.org/10.3233/jad-161141> PMID:28372330
- 34. Lin L, Zheng LJ, Zhang LJ. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2018;55(11):8243-50. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0983-2> PMID:29524051
- 35. Liu P, Wu L, Peng G, Han Y, Tang R, Ge J, Zhang L, Jia L, Yue S, Zhou K, Li L, Luo B, Wang B. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun.* 2019;80:633-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008> PMID:31063846
- 36. Faulin TDES, Estadella D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. *Arq Gastroenterol.* 2023;60(1):144-54. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202301000-17> PMID:37194773
- 37. Jäger R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Moussa A, Townsend JR, Lamprecht M, West NP, Black K, Gleeson M, Pyne DB, Wells SD, Arent SM, Smith-Ryan AE, Kreider RB, Campbell BI, Bannock L, Scheiman J, Wissent CJ, Pane M, Kalman DS, Pugh JN, Ter Haar JA, Antonio J. International Society of Sports Nutrition position stand: probiotics. *J Int Soc Sports Nutr.*

2019;16(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0329-0>
PMID:31864419 - PMCID:PMC6925426

38. Gualtieri P, Marchetti M, Cioccoloni G, De Lorenzo A, Romano L, Cammarano A, Colica C, Condò R, Di Renzo L. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of Allele A of IL-1 β gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2346126. <https://doi.org/10.1155/2020/2346126>
PMID:32377159 - PMCID:PMC7199572
39. Emery DC, Shoemark DK, Batstone TE, Waterfall CM, Coghill JA, Cerajewska TL, Davies M, West NX, Allen SJ. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:195. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195> PMID:28676754
PMCID:PMC5476743
40. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, Shin DM. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(1):32-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090> PMID:32300799
PMCID:PMC7861012
41. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, Ferrari C, Guerra UP, Paghera B, Muscio C, Bianchetti A, Volta GD, Turla M, Cotelli MS, Gennuso M, Prella A, Zanetti O, Lussignoli G, Mirabile D, Bellandi D, Gentile S, Belotti G, Villani D, Harach T, Bolmont T, Padovani A, Boccardi M, Frisoni GB; INDIA-FBP Group. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging.* 2017;49:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>
PMID:27776263

➤ **Quadro 1.** Síntese dos trabalhos encontrados a respeito da microbiota intestinal, os probióticos e a DA

Título	Gut microbiota and its metabolites in Alzheimer's disease: from pathogenesis to treatment [20].
Autor/ ano	Zou X et al., 2024.
Objetivos	Descrever a ligação entre desequilíbrios da microbiota intestinal e a DA, as interações entre as modalidades de tratamento da DA e a microbiota, e o potencial de intervenções como prebióticos, probióticos, simbióticos, transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas como estratégias terapêuticas complementares.
Resultados	Um número crescente de estudos demonstrou que a diversidade e função microbiana alterada (como metabólitos), regulam o envolvimento do eixo intestino-cérebro nos processos fisiopatológicos na doença de Alzheimer. A desregulação da microbiota e dos seus metabólitos podem influenciar diretamente na progressão da DA, e o esses apresentam uma possibilidade de opções de tratamento baseadas no microbioma.
Conclusão	A regulação do equilíbrio ecológico da flora intestinal regula positivamente a expressão do fator neurotrófico, regula o eixo microbiota-intestino-cérebro e suprime as respostas inflamatórias.
Título	Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial [21].
Autor/ ano	Akbari E et al., 2016.
Objetivos	Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos na função cognitiva e no estado metabólico.
Resultados	Após 12 semanas de intervenção, em comparação com o grupo controle (-5,03% ± 3,00), os pacientes tratados com probióticos (+27,90% ± 8,07) apresentaram melhora significativa no escore do exame do estado mental (P<0,001). Além disso, alterações no malondialdeído plasmático (-22,01% ± 4,84 vs. +2,67% ± 3,86 µmol/L, P <0,001), proteína C reativa sérica de alta sensibilidade (-17,61% ± 3,70 vs. +45,26% ± 3,50 µg/mL, P <0,001), modelo de homeostase de resistência à insulina estimada por avaliação (+28,84% ± 13,34 vs. +76,95% ± 24,60, P = 0,002), função das células beta (+3,45% ± 10,91 vs. +75,62% ± 23,18, P = 0,001), triglicerídeos séricos (-20,29% ± 4,49 vs. -0,16% ± 5,24 mg/dL, P = 0,003) e índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (-1,83 ± 1,26 vs. -4,66 ± 1,70, P = 0,006) no

	grupo probiótico variaram significativamente em comparação ao grupo controle.
Conclusão	O consumo de probióticos durante 12 semanas afeta positivamente a função cognitiva e alguns estados metabólicos nos pacientes com DA.
Título	Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation [22]
Autor/ ano	Ton AMM et al., 2020.
Objetivos	Propor que a suplementação dietética contínua com leite fermentado com grãos de kefir pode melhorar os distúrbios cognitivos e metabólicos e/ou celulares nos pacientes com DA.
Resultados	Quando os pacientes foram desafiados a resolver testes cognitivos clássicos, a maioria apresentou uma melhora acentuada na memória, nas habilidades visuo-espaciais de abstração e nas funções executivas de linguagem. Ao final do tratamento, a análise de citometria demonstrou uma diminuição absoluta/relativa em vários marcadores de citocinas de inflamação e marcadores de estresse oxidativo, acompanhada por um aumento na biodisponibilidade de NO (100 %). De acordo com os achados acima, usando a mesma técnica, observamos uma melhora na oxidação de proteínas séricas, disfunção mitocondrial, dano/reparo de DNA e apoptose.
Conclusão	O estudo demonstrou que o kefir melhora os déficits cognitivos, o que parece estar ligado a três fatores importantes da DA, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e dano às células sanguíneas, e pode ser uma terapia adjuvante promissora contra a progressão da DA.
Título	The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations [23].
Autor/ ano	Arora K et al., 2020.
Objetivos	Avaliar se os prebióticos, os probióticos e os simbióticos apresentariam potencial no auxílio do tratamento como bioterapêuticos para a DA.
Resultados	Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, à sua capacidade de melhorar a cognição e a atividade metabólica, bem como à sua capacidade de produzir substâncias essenciais os prebióticos, os probióticos e os simbióticos apresentaram relevância no quais vários estudos descreveram melhora no quadro da DA com o uso de tais suplementos.

Conclusão	Os resultados desta revisão sugerem que os probióticos, prebióticos ou simbióticos têm potencial como novos profiláticos biológicos no tratamento da DA.
Título	Dietary Regulation of Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: Importance of Microbiota Metabolites [24].
Autor/ ano	Frausto DM et al., 2021.
Objetivos	Resumir dados para apoiar um modelo no qual os metabólitos da microbiota influenciam a função cerebral e a DA.
Resultados	Dietas contendo grandes quantidades de gorduras saturadas/trans, carboidratos refinados, ingestão limitada de fibras e álcool estão associadas à disfunção cognitiva, enquanto, inversamente, dietas pobres em gorduras saturadas/trans, ricas em gorduras mono/poliinsaturadas, ricas em fibras e polifenóis estão associados a uma melhor função cognitiva e memória em humanos e modelos animais. A dieta pode ser considerada um dos maiores fatores de influência do microbioma intestinal. A disponibilidade de diferentes tipos de nutrientes irá favorecer ou desfavorecer a abundância e função de certos grupos da microbiota. Sendo esta metabolicamente ativa e produtora de muitos metabólitos e outros fatores que podem afetar o cérebro, incluindo a cognição e o desenvolvimento e progressão clínica da DA.
Conclusão	Com base no momento dados disponíveis, não está claro se a disbiose precede funcionar, tais estudos levariam décadas para serem realizados. Ainda que a disbiose é uma consequência da DA (e não precede a doença), o microbioma disbiótico pró-inflamatório na DA pode promover e sustentar o processo inflamatório que leva a progressão clínica da doença. No entanto, existem dados convincentes demonstrando que as alterações da microbiota intestinal são suficientes para influenciar resultados relevantes para a DA, incluindo patologia cerebral, estrutura, função e comportamento. Poderemos ser capazes de explorar isso e usar estratégias para manipular a microbiota para influenciar doença neurodegenerativa.
Título	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [25].
Autor/ ano	Krüger JF et al., 2021.
Objetivos	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar a eficácia da suplementação de probióticos

	e simbióticos na função cognitiva de indivíduos com demência.
Resultados	Dados de 3 ensaios clínicos randomizados envolvendo 161 indivíduos com doença de Alzheimer recebendo cepas de Lactobacillus e Bifidobacterium não mostraram nenhum efeito benéfico da suplementação de probióticos na função cognitiva (diferença média padronizada, 0,56; IC 95%: -0,06 a 1,18), com qualidade de evidência muito baixa. No entanto, a suplementação de probióticos melhorou os triglicerídeos plasmáticos, o colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa, a resistência à insulina e o malondialdeído plasmático. Nenhum ensaio incluiu suplementação simbiótica ou avaliou a composição da microbiota.
Conclusão	As evidências atuais sobre o uso de probióticos e simbióticos em indivíduos com demência são insuficientes para apoiar sua aplicação clínica.