

## Artigo de Revisão

# Os benefícios do uso de probióticos como tratamento adjuvante na doença de Alzheimer

## *The benefits of using probiotics as adjuvant treatment in Alzheimer's disease*

Felipe Augusto Santos Nunes<sup>1</sup>, Marcelo Luiz Peixoto Sobral<sup>2</sup>

Nunes FAS, Sobral MLP. Os benefícios do uso de probióticos como tratamento adjuvante na doença de Alzheimer / *The benefits of using probiotics as adjuvant treatment in alzheimer's disease*. Rev Med (São Paulo). 2024 jul.-ago.;103(4):e-218868.

**RESUMO: Introdução:** A Doença de Alzheimer (DA) é uma afecção de natureza progressiva e crônica, causada principalmente pela destruição de neurônios colinérgicos, pelo depósito de emaranhados neurofibrilares e pela presença de placas beta-amilóides, sendo uma das principais causas de demência no mundo. Com o aumento da população global a expectativa de vida vem aumentando de forma exponencial ao longo das décadas, e doenças como a DA, que se referem à terceira idade, vêm demonstrando grande incidência. Os atuais tratamentos medicamentosos mais difundidos possuem efeitos restritos e pouco eficazes, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas capazes de reduzir os efeitos adversos das terapias farmacológicas convencionais. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, no qual o período de busca foi entre 2017 e 2022, por meio das bases de dados PubMed e BVS. **Resultados:** Foram encontrados 10 artigos que respondiam à questão norteadora “Quais são os benefícios do tratamento com probióticos na população acometida por Doença de Alzheimer?”, e estes foram caracterizados por: título, autoria, ano, base de dados, revista, objetivo e conclusão. **Discussão:** Os probióticos são capazes de ativar processos imunológicos que são essenciais na remoção de agregados amiloides e células danificadas, além de modular a disbiose da microbiota intestinal e os déficits do eixo microbiota-intestino-cérebro. **Conclusão:** Os probióticos podem refinar as funções fisiológicas, as barreiras, a homeostase intestinal, a resposta imune e modificar a função cerebral, facultando bons resultados sobre doenças psiquiátricas e neurológicas como a Doença de Alzheimer.

**PALAVRAS CHAVE:** Doença de Alzheimer; Microbiota; Probióticos.

**ABSTRACT: Introduction:** Alzheimer's Disease (AD) is a progressive and chronic disorder, characterized by the destruction of cholinergic neurons, by the deposit of neurofibrillary tangles and the presence of beta-amyloid plaques, being one of the main causes of dementia in the world. With the increase in the global population, life expectancy has been increasing exponentially over the decades, and diseases such as AD, which refer to the older adults, have shown a high incidence. The current most widespread drug treatments have restricted and ineffective effects, highlighting the need for therapeutic alternatives capable of reducing the adverse effects of conventional pharmacological therapies. **Methodology:** This is an integrative literature review study, in which the search period was between 2017 and 2022, through the PubMed and BVS databases. **Results:** 10 articles were found that answered the guiding question “What are the benefits of treatment with probiotics in the population affected by Alzheimer's Disease?”, and these were characterized by: title, authorship, year, database, journal, objective and conclusion. **Discussion:** Probiotics are able to activate immune processes that are essential in removing amyloid aggregates and damaged cells, in addition to modulating intestinal microbiota dysbiosis and microbiota-gut-brain axis deficits. **Conclusion:** Probiotics can refine physiological functions, barriers, intestinal homeostasis, immune response and modify brain function, providing good results on psychiatric and neurological diseases such as Alzheimer's Disease.

**KEYWORDS:** Alzheimer Disease; Microbiota; Probiotics.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM. <https://orcid.org/0000-0003-3512-2203>. E-mail: felipeasnunes@yahoo.com.br.

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM. Doutor em ciências pela Universidade de São Paulo. <https://orcid.org/0000-0003-3431-7033>. E-mail: marcelo.sobral@fm.usp.br.

**Endereço para correspondência:** Marcelo Luiz Peixoto Sobral. Docente no curso de medicina do Centro Universitário das Américas (FAM). Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza por perda de funções cognitivas (memórias, pensamentos, compreensão, linguagem entre outros), comprometimento progressivo das atividades de vida diária entre outras complicações que implicam na qualidade de vida durante o processo de envelhecer<sup>1</sup>. Há pesquisas que revelam que os progressos no decorrer dos anos a respeito da DA possuem algumas deficiências como por exemplo, a falta de um tratamento que seja totalmente eficaz em seres humanos<sup>2-4</sup>. Assim, considerando que, com o aumento da população do mundo, a expectativa de vida vem crescendo extraordinariamente ao longo dos anos, as doenças relacionadas com a terceira idade vêm atestando grande ocorrência, sendo uma delas a DA, caracterizada como uma doença cognitiva de maior incidência em idosos. Estima-se que cerca de 35,5 milhões de indivíduos vivem com demência e esse número irá dobrar em 2030, alcançar mais de 80 milhões de pessoas em 2040 e poderá triplicar até 2050. Um importante fator a destacar é que a demência tem uma enorme repercussão na vida das famílias, pois seus membros são os que desempenham o papel principal no cuidado do paciente<sup>5-7</sup>.

Nesse sentido, conforme a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ)<sup>8</sup>, essa patologia é a causa mais constante de demência com cerca de 35,6 milhões de pessoas com a enfermidade a nível global. Já no Brasil, a estimativa está em cerca de 1,2 milhões de casos, entretanto, ainda se verifica um subdiagnóstico da DA, porque os sintomas da doença são falsamente interpretados como próprios do processo de envelhecer, o que complica e protela o correto diagnóstico e tratamento. Ainda assim, as demências já foram apontadas em mais de 50% de internações em uma unidade hospitalar geriátrica, com taxa de mortalidade maior que 30% nesses indivíduos<sup>9</sup>.

À vista disso, observa-se que os sintomas desta enfermidade englobam vários acontecimentos progressivos, iniciando com perda de memória episódica e podendo chegar até degradação da memória, da conduta e da realização de movimentos, com dependência definitiva de cuidados familiares. O diagnóstico é clínico, utilizando como parâmetros o início do rebaixamento das habilidades a pouco citadas, e o tempo de evolução da patologia. A utilização de exames de neuroimagem, como a ressonância magnética, contribui na comprovação do diagnóstico. No tempo presente, não existem tratamentos que cessem ou protelem a evolução da enfermidade, e as terapias farmacológicas disponíveis somente oferecem suavização dos sintomas<sup>10-12</sup>.

Embora a origem subjacente da complexa sequência patológica da Doença de Alzheimer permaneça desconhecida, as hipóteses da cascata amiloide emerge como o modelo conceitual mais preciso e descritivo até o momento juntamente com a fosforilação de Tau e os casos de neuroinflamação. No modelo da cascata amiloide, destaca-se um desequilíbrio na produção e na eliminação do peptídeo A $\beta$  no cérebro, resultando em sua superprodução ou na inadequada saturação desse peptídeo distribuído no parênquima. O A $\beta$  tem a propensão de se agregar

espontaneamente, formando um grande número de oligômeros que se depositam no cérebro e culminam na formação de placas amiloides de núcleo difuso e denso. Essas placas amiloides, por sua vez, desencadeiam uma desregulação na estrutura e função sináptica, provocando uma resposta inflamatória intensa, que diante do acúmulo de alterações, chega a inutilizar vias e células anteriormente funcionais. Ao longo do tempo, esse processo contribui para condições de estresse oxidativo, perturbações na homeostase e uma série de mudanças bioquímicas adicionais que levam ao declínio funcional evidenciado nos pacientes com DA<sup>13</sup>.

Por conseguinte, um recente estudo indica que o tratamento farmacológico possui efeito limitado e pouco eficiente a médio e longo prazo, e que outras classes de fármacos empregadas para reduzir a sintomatologia da patologia (como antipsicóticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticolinesterásicos e anticonvulsivantes) induzem vários efeitos colaterais indesejados e podem estar relacionados ao crescimento do risco de acidente vascular encefálico e morte, revelando a inevitabilidade de alternativas de tratamentos capazes de amenizar os efeitos adversos das terapias farmacológicas convencionais<sup>14</sup>.

Isto posto, sabe-se que os probióticos são utilizados para devolver o equilíbrio microbiano intestinal acometido por possíveis doenças, pela tomada de antibióticos, pela dieta e certos modos de vida, sendo ademais constantemente utilizados como preventivos, resguardando de um desequilíbrio nocivo das populações microbianas. Os mecanismos de ação dos probióticos são vários, incluindo a produção de substâncias antimicrobianas, como os ácidos orgânicos e bacteriocinas, a regulação da resposta imunitária, a melhoria da função da mucosa intestinal como barreira, a promoção da estabilidade ou recuperação da microflora comensal, a diminuição do risco de desenvolvimento de alergias e da adesão de agentes patogênicos à mucosa<sup>15</sup>.

Dessa maneira, em várias pesquisas encontradas na literatura foi comprovado a função protetora dos probióticos em doenças gastrointestinais, como na diarreia infecciosa aguda de origem bacteriana e na diarreia associada à tomada de antibióticos, ratificando-se a sua eficiência no tratamento e/ou prevenção desses episódios. Além disso, o uso de probióticos validou a sua eficácia em doenças do campo psiquiátrico, como depressão leve a moderada, amenizando os sintomas depressivos dos indivíduos, como os transtornos no humor e no sono<sup>16</sup>.

Logo, o Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro (EMIC) possui uma função primordial na regulação da saúde do hospedeiro por meio da comunicação bidirecional entre intestino e cérebro, com capacidade notável de atuar ainda na síntese de neurotransmissores e seus precursores que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica com participação nas sinapses a nível central, além de promover regulação inflamatória do eixo por meio da supressão de expressão de endotoxinas inflamatórias e diminuição na apresentação antigênica de Lipopolissacarídeos que podem ativar vias inflamatórias do eixo Intestino-Cérebro<sup>17</sup>.

As comunicações deste eixo têm sido muito avaliadas, já que há a suposição de que distúrbios na microbiota possam levar a um desequilíbrio no eixo e posteriormente propiciar o surgimento de diversas doenças do sistema nervoso central

(SNC) como doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla. Pesquisas realizadas em modelos animais sugerem que mudanças na microbiota possam levar a alterações no metabolismo e na barreira intestinal, fomentando na formação de moléculas que provocam a neuroinflamação, a lesão neuronal e consecutiva degeneração interferindo assim nas funções do cérebro<sup>18-21</sup>. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi analisar na literatura estudos que abordem os benefícios do tratamento com probióticos na população acometida por Doença de Alzheimer.

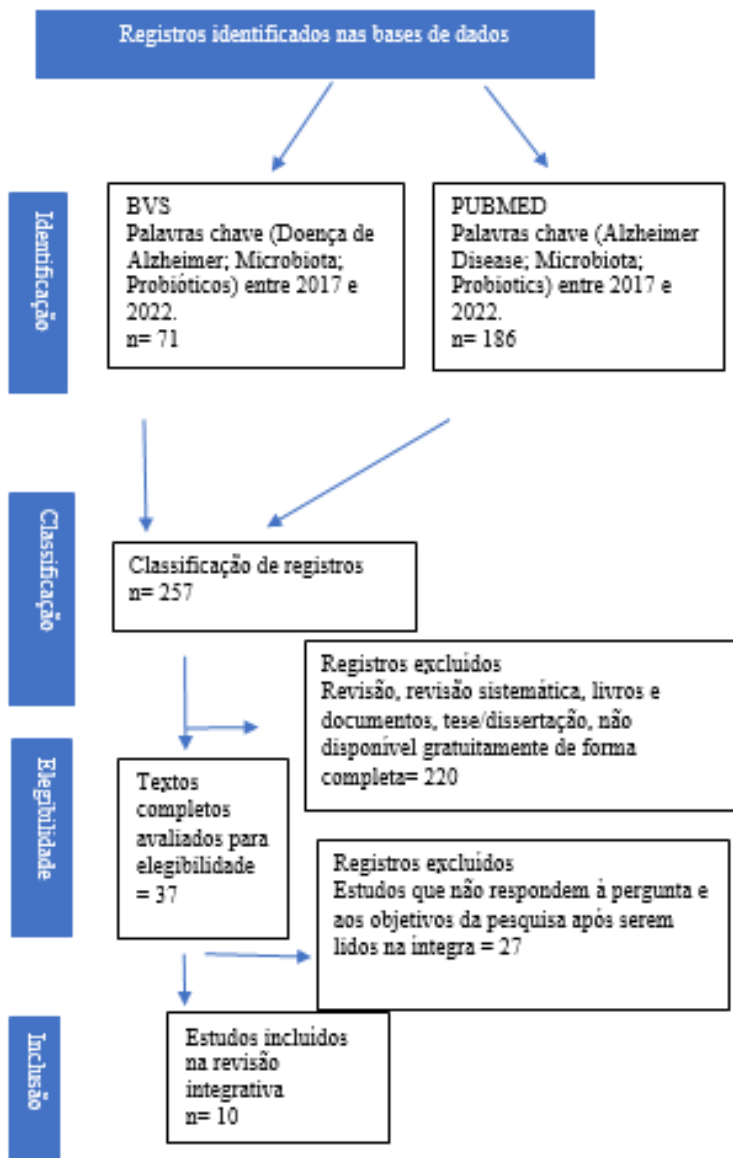
## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura (RIL), empregando como base teórica os conceitos e métodos propostos por Soares<sup>22</sup>.

A questão norteadora foi: quais são os benefícios do tratamento com probióticos na população acometida com Doença de Alzheimer? Os critérios de inclusão foram: artigos originais de estudos primários; em inglês/espanhol/português; abordando especificamente do tratamento com probióticos na

população acometida com Doença de Alzheimer.

O período proposto para a busca foi entre 2017 e 2022. Os critérios de exclusão foram: revisão, artigos editoriais, resumos de eventos, livros, tese/dissertação; e falta de relação com o objeto de estudo no título. As palavras-chave/descriptores para as buscas foram Doença de Alzheimer; Microbiota; Probióticos. Utilizados em combinação com os operadores booleanos AND e OR, de acordo com o sistema de busca de cada banco de dados. As bases de dados consultadas foram: PubMed e BVS. Ao final da busca inicialmente foram encontrados 257 artigos. Seguindo os critérios de elegibilidade mencionados anteriormente, foram excluídos 220 artigos por não estarem disponíveis de forma gratuita, e trataram-se de; Revisão, revisão sistemática, livros e documentos, tese/dissertação. Dessa forma 37 artigos foram selecionados, destes, 27 foram excluídos após serem lidos na íntegra por não apresentarem resposta aos objetivos da pesquisa na pergunta norteadora. Ao final 10 estudos foram selecionados para serem incluídos nesta revisão integrativa de literatura. Segue abaixo a figura 1 caracterizando o processo de seleção dos artigos selecionados nesse estudo.



Fonte: Autores, 2022

**Figura 1** - Processo de seleção dos artigos. São Paulo – SP 2022

**RESULTADOS**

Nessa perspectiva, abaixo apresentam-se os resultados dessa pesquisa, dividido em duas tabelas, sendo a Tabela 1, de caracterização dos artigos (por título, autoria, base de dados no qual foi encontrado, ano, país e nome da revista), e a Tabela 2, exposição do objetivo e conclusão dos artigos. Diante disso,

os trabalhos foram publicados de 2017 a 2022; realizados na Holanda, China, Estados Unidos da América, Reino Unido e Suíça. Os conteúdos das pesquisas encontradas referiam-se sobre a análise do uso de probióticos em pacientes com Doença de Alzheimer.

**Tabela 1** - Caracterização dos artigos. São Paulo – SP 2022 (N=10)

Nº	TÍTULO	AUTORIA	BASE	ANO	PAÍS	REVISTA
1	Suplementação Probiótica em Pacientes com Demência de Alzheimer - Um Estudo Explorativo de Intervenção	Friedrich Leblhuber, Kostja Steiner, Burkhard Schuetz, Dietmar Fuchs and Johanna M. Gostner	BVS	2018	Holanda	Current Alzheimer Research
2	Os probióticos modulam o eixo microbiota-intestino-cérebro e melhoram os déficits de memória em ratos idosos SAMP8	Xueqin Yanga, Dongke Yub, Li Xuea, Hui Lia, Junrong Dua,	PUBMED	2020	China	Acta Pharmaceutica Sinica B
3	A suplementação probiótica melhora a função cognitiva e humor com alterações na microbiota intestinal em idosos da comunidade: um estudo randomizado, duplo-cego, teste multicêntrico controlado por placebo	Chong-Su Kim, Lina Cha, Minju Sim, Sungwoong Jung, Woo Young Chun, Hyun Wook Baik, and Dong-Mi Shin	PUBMED	2021	Estados Unidos da América	Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences
4	Manipulação da microbiota intestinal através da administração de probióticos orais restaura a homeostase da glicose em um modelo de camundongo com Doença de Alzheimer	Laura Bonfili, Valentina Cecarini, Olee Gogoi, Sara Berardi, Silvia Scarpona, Mauro Angeletti, Giacomo Rossi, Anna Maria Eleuteri	PUBMED	2020	Estados Unidos da América	Neurobiology of Aging
5	Potencial terapêutico da cepa A1 de Bifidobacterium breve para prevenir o comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer	Yodai Kobayashi, Hirosuke Sugahara, Kousuke Shimada, Eri Mitsuyama, Tetsuya Kuhara, Akihito Yasuoka, Takashi Kondo, Keiko Abe & Jin-zhong Xiao	PUBMED	2017	Reino Unido	Scientific Reports
6	Modificação estratégica da microbiota intestinal através de bacterioterapia por via oral influencia o fator-1 $\alpha$ induzível por hipóxia: Implicações Terapêuticas na Doença de Alzheimer	Laura Bonfili, Chunmei Gong, Francesca Lombardi, Maria Grazia Cifone and Anna Maria Eleuteri	PUBMED	2022	Suíça	International Journal of Molecular Sciences
7	Administração de Bifidobacterium bifidum BGN4 e Bifidobacterium longum BORI melhora função cognitiva e de memória em rato modelo da Doença de Alzheimer	Hongwon Kim, Sumin Kim, Sang-jun Park, Gwoncheol Park, Hakdong Shin, Myeong Soo Park and Jongpil Kim	PUBMED	2021	China	Frontiers in Aging Neuroscience
8	Tecnologia de fermentação de probióticos, um novo produto de kefir, melhora o comprometimento cognitivo em camundongos com Doença de Alzheimer esporádica induzida por estreptozotocina	Nesrine S. El Sayed, Esraa A. Kandil, and Mamdooh H. Ghoneum	PUBMED	2021	Reino Unido	Oxidative Medicine and Cellular Longevity
9	Metabólitos de kefir em um modelo de mosca para a doença de Alzheimer	Letícia Leandro Batista, Serena Mares Malta, Heitor Cappato Guerra Silva, Luiza Diniz Ferreira Borges, Lays Oliveira Rocha, Jéssica Regina da Silva, Tamiris Sabrina Rodrigues, Gabriela Venturini, Kallyandra Padilha, Alexandre da Costa Pereira, Foued Salmen Espindola and Carlos Ueira-Vieira	PUBMED	2021	Reino Unido	Scientific Reports
10	O impacto da suplementação probiótica no cognitivo, marcadores patológicos e metabólicos em um modelo de camundongo transgênico com Doença de Alzheimer	Thomas S. Webberley, Giulia Masetti, Ryan J. Bevan, Joshua Kerry-Smith, Alison A. Jack, Daryn R. Michael, Sophie Thomas, Maria Glymenaki, Jia Li, Julie A. K. McDonald, Daniel John, James E. Morgan, Julian R. Marchesi, Mark A. Good, Sue F. Plummer and Timothy R. Hughes	PUBMED	2022	China	Frontiers in Neuroscience

Fonte: Autores, 2022

**Tabela 2** - Análise de conteúdo dos artigos. São Paulo – SP 2022 (N=10)

Nº	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
1	Analisar amostras de soro e fezes de pacientes com DA antes e após a ingestão de uma preparação probiótica.	A suplementação de pacientes com doença de Alzheimer com o probiótico influencia a composição das bactérias intestinais, bem como o metabolismo do triptofano no soro. A correlação entre as concentrações de Kyn/Trp e neopterin aponta para a ativação de macrófagos e/ou células dendríticas.
2	Investigar os efeitos de ProBiotic-4 no eixo microbiota-gut-brain e déficits cognitivos, e explorar as mecanismos molecular usando camundongos 8 propensos a camundongos acelerados por senescência (SAMP8).	O ProBiotic-4 melhorou significativamente os déficits de memória, lesões neuronais e sinápticas cerebrais, ativação glial e composição da microbiota nas fezes e cérebros de camundongos SAMP8 idosos.
3	Determinar os efeitos dos probióticos na cognição e no humor em idosos residentes na comunidade	Os probióticos promovem a flexibilidade mental e aliviam o estresse em idosos saudáveis, juntamente causando alterações na microbiota intestinal.
4	Avaliar o resultado da administração oral de probióticos relacionada a captação de glicose em camundongos 3xTg-AD, por meio dos níveis de expressão cerebral dos principais transportadores de glicose.	Os dados elucidam o mecanismo pelo qual a manipulação da microbiota intestinal melhora o metabolismo da glicose prejudicada na DA, retardando a progressão da doença.
5	Investigar os efeitos do uso oral da administração de Bifidobacterium breve cepa A1 (B. breve A1) no comportamento e processos fisiológicos em camundongos modelo da doença de Alzheimer (DA).	Os achados sugerem que B. breve A1 tem um potencial terapêutico para prevenir o comprometimento cognitivo na DA.
6	Suplementar camundongos 3xTg-AD de 8 semanas de idade e camundongos do tipo selvagem com SLAB51 para avaliar os efeitos sobre o fator-1 $\alpha$ induzível por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ).	Os resultados demonstram que o SLAB51 exerce efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios neste modelo de DA.
7	Investigar se Bifidobacterium bifidum BGN4 e Bifidobacterium longum BORI aliviaram as características patológicas em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer.	B. bifidum BGN4 e B. longum BORI têm um potencial terapêutico para suprimir as características patológicas da DA.
8	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 DA induzido por estreptozotocina (STZ) e para comparar sua atividade com a sinvastatina, que provou tratar eficazmente a DA.	Os resultados sugerem que a PFT pode aliviar os sintomas da DA regulando a microbiota intestinal e inibir eventos patológicos relacionados com a DA.
9	Explorar o kefir como um probiótico e uma fonte de metabólitos como modulador do microbioma e da via amiloidogênica, usando um modelo de Drosophila melanogaster para DA.	O kefir in natura, assim como suas frações, podem ser promissores terapêuticos fonte contra a DA, modulando as vias relacionadas à amiloidogênese.
10	Avaliar o impacto do probiótico Lab4b em marcadores patológicos de progressão da DA e estado metabólico em 3xTg-AD camundongos submetidos a desafio metabólico com dieta hiperlipídica.	Os resultados ilustram o potencial do probiótico Lab4b como agente neuroprotetor.

Fonte: Autores, 2022

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nas pesquisas desse estudo evidenciam a correlação entre o uso de probióticos e a saúde mental por meio de uma ação neuroprotetora frente os agentes lesivos do sistema nervoso.

No estudo de Leblhuber et al.<sup>23</sup> (2018) uma elevação dos níveis séricos de quinurenina foi visto após a suplementação de probióticos, possivelmente provocado pela ativação de

macrófagos parecida com achados atuais em pacientes com cirrose hepática, e depois de exercício físico fazendo uso de tratamento probiótico. As alterações indicam a ativação de processos imunológicos. De um ponto de vista, a estimulação de células imunes inativas pode provocar mecanismos que são essenciais na remoção de agregados amiloides e células danificadas, por outro ângulo, eventos de ativação muito intensa podem danificar a função da barreira intestinal e ativar ainda mais os processos neurodegenerativos.

Assim, para Yang et al.<sup>24</sup> (2020), a disbiose que é um desequilíbrio na microbiota intestinal e os déficits do eixo microbiota-intestino-cérebro, podem ser modulados pelos probióticos ocasionando na melhoria da disfunção cognitiva em camundongos idosos. Ademais, a inibição da sinalização NF-kB mediada por TLR4 e RIG-I colabora para o efeito neuroprotetor do ProBiotic-4. Outorgando em um novo plano de terapia voltada à microbiota do intestino para o declive cognitivo relacionado ao processo de envelhecer.

Desse modo, os achados de Kim, C. et al.<sup>25</sup> (2021) demonstram que os probióticos têm repercussões em todo o sistema sobre o eixo intestino-cérebro em idosos saudáveis, propiciando a saúde intelectual e modificando a composição da microbiota do intestino. Os autores fornecem indicativos de que os probióticos têm características fomentadoras da saúde como parte de uma dieta salutar, de forma geral, à população idosa que vive de forma independente. Explicam ainda que a interferência nutricional para evitar ou atrasar o decaimento na função cerebral na população senil usualmente ainda é pouco usada.

Foi evidente que a repercussão favorável de uma interferência probiótica de 12 semanas nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) foi evidente na população de idosos. Tendo em vista que vários estudos demonstraram que a disbiose intestinal se conecta com a expressão reduzida de BDNF, que modifica a função cognitiva e provoca uma conduta similar à ansiedade em animais livres de germes. Indicando, assim, que a administração de probióticos pode atingir a comunicação entre o microbioma do intestino e o BDNF hospedeiro, aprimorando as funções do cérebro<sup>25</sup>.

Nesse sentido, Bonfili et al.<sup>26</sup> (2020) retoma que os recentes recursos terapêuticos definidos para a DA são habilitados apenas para equilibrar os sintomas, mas não podem precaver ou cessar o distúrbio. Além disso pesquisas atuais estão agora mirando a microbiota do intestino devido a sua função no ajuste de diversas vias neuroquímicas por meio do eixo intestino-cérebro, e a bacterioterapia oral está se transformando em um método ratificado para a precaução e proteção contra vários distúrbios, englobando doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SNC).

Os autores também demonstraram que os probióticos são eficazes para neutralizar a resistência à insulina. Assim, a administração oral de probióticos em camundongos otimizou o metabolismo da glicose danificado, comprovando o êxito da bacterioterapia oral como precaução e terapêutica da DA. Fortalecendo a concepção de que a modulação da microbiota do intestino pode influir diversas vias de sinalização no hospedeiro e além disso contribuir para a elucidação da evolução testemunhada na funcionalidade de ratos com DA.

Dessa forma, para Kobayashi et al.<sup>27</sup> (2017) os indicadores progressivos indicam que os probióticos podem não somente refinar as funções fisiológicas, como as barreiras, a homeostase intestinal e a resposta imune, como também modificar a função cerebral, facultando bons resultados sobre doenças psiquiátricas e neurológicas. O procedimento implícito, no entanto, permanece obscuro. Em sua busca, a administração oral de *B. breve* A1 fez a precaução do rebaixamento cognitivo em camundongos modelo DA, com uma diminuição na resposta

imune e na inflamação neuronal.

A DA é o tipo mais costumeiro de demência e julga-se que seja provocada pelo acúmulo de peptídeos A $\beta$  no cérebro. Portanto, muitos pesquisadores focaram no domínio dos níveis de A $\beta$  no cérebro e na prevenção de toxicidade A $\beta$ . A infusão intracerebroventricular (ICV) de A $\beta$  no cérebro de ratos pode repetir aspectos da DA e pode ser válido para o desenrolamento e analisar eventuais novos fármacos para DA. Essa pesquisa certificou que a administração oral de *B. breve* A1 a roedores modelo DA não somente otimizou a disfunção cognitiva, como também interrompeu a expressão de inflamações e reações imuno-reativas de genes induzidos por A $\beta$ . Sinalizando o a importância terapêutica de *B. breve* A1 para prevenção do comprometimento cognitivo na DA<sup>26</sup>.

Isto posto, Bonfili et al.<sup>28</sup> (2021) analisou os efeitos neuroprotetores da suplementação oral dos probióticos na neuroinflamação na DA. Em seu estudo foi visto que o probiótico SLAB51 impacta benéficamente na microbiota do intestino de camundongos 3xTg-DA com artifícios multiníveis, e esses indicadores colaboram para caracterizar outro meio molecular através do qual essa formulação probiótica pode anular a oxidação e a inflamação, além de aprimorar o metabolismo energético na DA.

Por conseguinte, Kim, H. et al.<sup>29</sup> (2021) mostrou a elevação da plasticidade sináptica por administração oral do *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI em camundongos de controle, despontando que modificações na microbiota do intestino podem modular a função sináptica por meio do eixo intestino-cérebro mesmo nos ratos saudáveis de controle. Conferindo significativas consequências para o efeito neuroterapêutico do *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI. Constatando que o tratamento com *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI produz uma perturbação cognitiva e perda de memória aprimorada em um modelo de camundongo DA via expressão elevada de BDNF. Desfechos esses que indicam a eventual terapia de *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI como precaução de sinais patológicos da DA.

Nessa continuidade, El Sayed; Kandil; Ghoneum<sup>30</sup> (2021) aponta que a microbiota do intestino compromete o aprendizado e memória por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro, além de relatar que a DA é muito ligada a modificações na composição da microbiota do intestino. A aplicação de *Lactobacillus* via Tecnologia de fermentação de probióticos (TFP), um produto de kefir, expôs diversas vantagens em camundongos DA induzidos por estreptozotocina (STZ). Apresentou que a TFP não só aperfeiçoa a função cognitiva em conjunto com a melhoria dos marcadores histopatológicos, como também diminui o estresse oxidativo, anula a neuroinflamação, diminui a apoptose e eleva a enzima que degrada a insulina. Assim, a TFP melhora diversos elementos pressupostos à patologia da DA. Como um meio assegurado e não tóxico, a TFP simboliza uma possível terapia útil para a DA.

Dessa maneira, o trabalho de Batista et al.<sup>31</sup> (2021) verificou o efeito do kefir in natura e suas frações metabólicas na via amiloidogênica da DA. A constituição da microbiota Kefir foi definida por meio do sequenciamento 16S, encontrando *Lactobacillus kefrifaciens* como sua espécie mais abundante

e revelando uma espécie bacteriana ainda desconhecida. Sendo este o primeiro informe de comparação entre o efeito de um probiótico in natura e suas frações metabólicas, assim como sua descrição do metaboloma. Logo, a fração n-butanol teve o melhor desempenho, e a identificação metabolômica dessas moléculas e correlação com seus efeitos vantajosos expostos nos procedimentos relacionados à DA contribuem para a compreensão dos impactos do kefir na via amiloidogênica.

Nessa continuidade, na pesquisa de Webberley et al.<sup>32</sup> (2022) foi utilizada uma dieta rica em gordura para acentuar as modificações patológicas, inflamação e déficits metabólicos em camundongos 3xTg-AD. Assim, foram identificados refinamentos na memória de reconhecimento e densidade da coluna do hipocampo e uma diminuição no ganho de peso como feedback à suplementação com o probiótico Lab4b. Essa foi uma pesquisa que durou 3 meses, com camundongos 3xTg-AD recebendo uma dieta rica em gordura, que acabaram revelando o atributo do probiótico Lab4b para tardar a queda cognitiva e o avanço da patologia da DA no meio do desafio metabólico ao tempo que transmite progressos, abrangendo a limitação do ganho de peso e diminuição dos lipídios plasmáticos. Esses resultados experienciam o uso de bactérias probióticas para impossibilitar o seguimento da DA e realçar um poder

abrangente para a redução de uma diversidade de fatores de risco metabólicos da DA e outros estados de doença metabólica. Segundo os autores, apoiando-se nessa descoberta, há suporte para a tradução em futuros estudos humanos.

## CONCLUSÃO

Os atuais recursos terapêuticos definidos para a Doença de Alzheimer são habilitados apenas para equilibrar os sintomas, mas não podem precaver ou cessar o distúrbio. Nesse sentido, é válido destacar que os probióticos podem não somente refinar as funções fisiológicas, como as barreiras, a homeostase intestinal e a resposta imune, como também modificar a função cerebral, facultando bons resultados sobre doenças psiquiátricas e neurológicas. Ademais, foi visto que os probióticos são capazes de ativar processos imunológicos que são essenciais na remoção de agregados amiloides e células danificadas, além de modular a disbiose da microbiota intestinal e os déficits do eixo microbiota-intestino-cérebro, ocasionando na melhoria da disfunção cognitiva colaborando para o efeito neuroprotetor. São necessários mais estudos que avaliem as consequências potenciais da suplementação de probióticos no curso da doença de Alzheimer.

**Contribuição dos autores:** Felipe Augusto Santos Nunes: Efetuou a busca completa da pesquisa. Marcelo Luiz Peixoto Sobral: Orientou a busca e efetuou a revisão final da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e doença de Alzheimer. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. 2015. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/82649/2/116241.pdf>.
- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-39. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>.
- Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Translat Med*. 2011;3(77):77sr1-77sr1. Doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002369>.
- Yang SJ, Shin H, Lee SH, Lee S. Functional linear regression model with randomly censored data: Predicting conversion time to Alzheimer's disease. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2020;150:107009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.csda.2020.107009>.
- Korolev IO. Alzheimer's disease: a clinical and basic science review. *Medic Student Res J*. 2014;4(1):24-33, 2014.
- Magalhães T, Jesus B; Santana L. Aspectos clínicos e sociais dos portadores da doença de alzheimer na cidade de Muritiba-Ba. *Enciclop Biosf*. 2020;17(33). Doi: [https://doi.org/10.1126/10.18677/EnciBio\\_2020C9](https://doi.org/10.1126/10.18677/EnciBio_2020C9).
- World Health Organization. Dementia: a public health priority. World Health Organization. 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority>.
- Associação Brasileira de Alzheimer. Demência. 2019. <https://abraz.org.br/?s=demencia>.
- Thomazi R, Silveira LV, Boas PJ, Jacinto AF. Frequência de demência em idosos internados em enfermaria de Geriatria de um hospital público Brasileiro. *Dementia Neuropsychol*. 2018;35-39. Doi: <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-010005>.
- Querfurth HW, Laferla FM. Mechanisms of disease. *New Eng J Med*. 2020; 362(4):329-44. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>.
- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Europ J Neurol*. 2018;25(1):59-70. Doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.
- Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2013;33(4):313-29. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359319>.
- Delanogare E, Flores D, Souza RM, Souza L, Moreira EL. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. *VITTALLE - Rev Ciênc Saúde*. 2019;31(1):84-106. <http://repositorio.furg.br/handle/1/7873>.
- Nocetti CT, Ribeiro TG. Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da Doença de Alzheimer. *Braz J Surg Clin Res*. 2020;32(3):104-11. [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20201106\\_103301.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20201106_103301.pdf).
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Family Physic*. 2017;96(3):170-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762696/>.
- Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive

- effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Front Pharmacol.* 2020;11:01021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>.
17. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients.* 2021;13(6):2099. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13062099>.
  18. Caputi V, Giron MC. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1689. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061689>.
  19. Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, An SSA, Kim SY, Hulme J. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2018;10(11):1765. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111765>
  20. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125(3):926-938. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI76304>.
  21. Quigley EM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Cur Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):1-9. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>.
  22. Soares CB, Hoga LA, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DR. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Rev Esc Enferm USP.* 2014;48:335-45. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>.
  23. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D, Gostner JM. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(12):1106-13. Doi: <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>.
  24. Yang X, Yu D, Xue L, Li H, Du J. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(3):475-87. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>.
  25. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, et al. 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. Doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>.
  26. Bonfili L, Cecarini V, Gogoi O, Berardi S, Scarpona S. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2020;87:35-43. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.004>.
  27. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Scientif Rep.* 2017;7(1):1-10. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2>.
  28. Bonfili L, Gong C, Lombardi F, Cifone MG, Eleuteri AM. Strategic Modification of Gut Microbiota through Oral Bacteriotherapy Influences Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ : Therapeutic Implication in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):357. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23010357>.
  29. Kim H, Kim S, Park SJ, Park G, Shin H. Administration of *Bifidobacterium bifidum* BGN4 and *Bifidobacterium longum* BORI Improves Cognitive and Memory Function in the Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:709091. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.709091>.
  30. El Sayed NS, Kandil EA, Ghoneum MH. Probiotics Fermentation Technology, a Novel Kefir Product, Ameliorates Cognitive Impairment in Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Disease in Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5525306. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5525306>.
  31. Batista LL, Malta SM, Silva HC, Borges LD, Rocha LO. Kefir metabolites in a fly model for Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):11262. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90749-8>.
  32. Webberley TS, Masetti G, Bevan RJ, Kerry-Smith J, Jack AA, Michael DR, et al. The Impact of Probiotic Supplementation on Cognitive, Pathological and Metabolic Markers in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2022;16:843105. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.843105>.

Recebido: 16.11.2023

Aceito: 06.09.2024