



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

TAMIRES DOS REIS SANTOS PEREIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

UFBA

SALVADOR

2022



TAMIRES DOS REIS SANTOS PEREIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (PGAl) da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência de Alimentos.

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Nougalli Roselino
Orientadora

UFBA

SALVADOR

2022

TAMIRES DOS REIS SANTOS PEREIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PROBIÓTICOS NA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

A Comissão Julgadora dos trabalhos de defesa de Dissertação de Mestrado do(a) candidato(a) ***Tamires dos Reis Santos Pereira***, em sessão pública realizada em 29/11/2022.

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Nougalli Roselino (Orientadora)

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal da Bahia (UFBA, Salvador/BA)

Prof. Dr. Carlos Pasqualin Cavalheiro (Membro titular)

Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia

Universidade Federal da Bahia (UFBA, Salvador/BA)

Prof. Dr. Ricardo Bizogne Souto (Membro titular)

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal da Bahia (UFBA, Salvador/BA)

Salvador, 29 de novembro de 2022.

Dedico este trabalho,

À minha mãe, minha irmã e, ao meu companheiro.

Meus agradecimentos,

À Deus, pela minha vida, por toda força e sustentação, pois, sem Ele eu não estaria de pé;

À minha mãe, Maria dos Anjos e minha irmã, Camila, por serem a maior razão de tudo, e por todo amor, compreensão, carinho e incentivo;

Ao meu companheiro Daniel, por todo amor, cuidado e apoio;

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos – PGAl;

À minha turma 2020.1, pela união e parceria;

À minha orientadora Mariana Nougalli Roselino;

À Suelen Neris, pela parceria, apoio e preocupação mútua;

À Caroline Tianeze, por toda contribuição e generosidade;

Aos membros da banca examinadora que gentilmente aceitaram colaborar com esta dissertação para aprimorar este estudo;

Aos colegas do LEMA - Laboratório de Estudos em Microbiologia de Alimentos;

À Coordenação Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida (nº do processo: 88887.598560/2021-00);

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização de mais essa etapa da minha vida, os meus sinceros agradecimentos.

“Tudo posso naquele que me fortalece” – *Filipenses 4:13*

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença complexa e é definida como uma proteinopatia caracterizada clinicamente por um declínio progressivo e gradual na função cognitiva e a sua neuropatologia é explicada pela presença de depósitos de placas de peptídeo beta amiloide (A β) e por emaranhados neurofibrilares de proteína tau, que levam a perda de sinapses e neurodegeneração, culminando no comprometimento da memória e outros prejuízos cognitivos. Essa doença já se tornou uma prioridade de saúde pública, pois atualmente há 55 milhões de pessoas com demência no mundo e espera-se que esse número cresça em cerca de 10 milhões de novos casos a cada ano. O tratamento disponível, atualmente, para a DA não é efetivo no combate à causa da doença, agindo apenas para amenizar os sintomas, e ainda conta com muitos efeitos colaterais. Por isso, vêm sendo estudadas alternativas mais eficazes e menos deletérias, para isso, busca-se esclarecer as causas da DA, os mecanismos envolvidos e os demais sistemas do organismo que possam estar relacionados. Há uma relação entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central e a comunicação bidirecional neuro-humoral, que integra o intestino e o cérebro do hospedeiro é chamado eixo intestino-cérebro. A microbiota intestinal consiste em microrganismos que residem no trato gastrointestinal, em uma relação simbiótica com o hospedeiro. Esta passa por alterações ao longo da vida e sua composição é influenciada por vários fatores como genética, dieta, uso de medicamentos, estresse e doenças. O desequilíbrio da microbiota, também chamado de disbiose, aumenta a permeabilidade da barreira intestinal e compromete as vias de comunicação desse eixo. Disfunções no eixo microbiota-intestino-cérebro têm sido associadas a doenças do sistema nervoso central, como a DA e, outras doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento. Estudos em humanos e com modelos animais indicam que a suplementação de probióticos conferem benefícios ao hospedeiro, restabelecendo o equilíbrio da microbiota intestinal. Os probióticos tem sua ação, principalmente, 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 de modular a microbiota intestinal melhorando os sintomas da DA. As cepas probióticas testadas mostraram efeitos benéficos no tratamento da DA, melhorando funções cognitivo-comportamentais e biomarcadores. Contudo, ensaios clínicos com cepas probióticas isoladas ou associadas, no tratamento da DA, ainda são escassos. Por isso, é importante a realização de estudos pré-clínicos e clínicos robustos, com o intuito de ampliar o conhecimento e aplicação clínica destes adjuvantes.

Palavras-chave: Demência. Eixo Microbiota-intestino-cérebro. Função cognitiva.
Lactobacillus, Bifidobacterium.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a complex disease and is defined as a proteinopathy clinically characterized by a progressive and gradual decline in cognitive function and its neuropathology is explained by the presence of amyloid beta peptide (A β) plaque deposits and by neurofibrillary tangles of tau protein, which lead to synapse loss and neurodegeneration, culminating in memory impairment and other cognitive impairments. This disease has already become a public health priority as there are currently 55 million people with dementia in the world and this number is expected to grow by around 10 million new cases each year. The treatment currently available for AD is not effective in combating the cause of the disease, acting only to alleviate the symptoms, and still has many side effects. Therefore, more effective and less deleterious alternatives have been studied, for this, we seek to clarify the causes of AD, the mechanisms involved and the other systems of the organism that may be related. There is a relationship between the enteric nervous system and the central nervous system and the two-way neurohumoral communication that integrates the gut and the host brain is called the gut-brain axis. The intestinal microbiota consists of microorganisms that reside in the gastrointestinal tract, in a symbiotic relationship with the host. This undergoes changes throughout life and its composition is influenced by several factors such as genetics, diet, medication use, stress and diseases. The microbiota imbalance, also called dysbiosis, increases the permeability of the intestinal barrier and compromises the communication pathways of this axis. Dysfunctions in the microbiota-gut-brain axis have been associated with central nervous system diseases such as AD and other age-related neurodegenerative diseases. Studies in humans and with animal models indicate that probiotic supplementation confers benefits to the host, restoring the balance of the intestinal microbiota. Probiotics act mainly on the intestinal lumen, lamina propria, mucosal barrier and vascular and neurological elements, in addition to acting on smooth muscle and mesenteric lymph nodes, and are able to modulate the intestinal microbiota, improving AD symptoms. The probiotic strains tested showed beneficial effects in the treatment of AD, improving cognitive-behavioral functions and biomarkers. However, clinical trials with isolated or associated probiotic strains in the treatment of AD are still scarce. Therefore, it is important to carry out robust pre-clinical and clinical studies, in order to expand the knowledge and clinical application of these adjuvants.

Keywords: Dementia. Microbiota-gut-brain axis. Cognitive function. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*.

LISTA DE FIGURAS

<i>CAPÍTULO I</i>	13
Figura 1. Representação esquemática da patologia da doença de Alzheimer.	21
Figura 2. Atividade da micróglia e astrócitos desencadeando sinalização inflamatória com posterior morte neuronal e instalação da DA.	23
Figura 3. Micróglia e astrócitos saudáveis (A) e em desordens (B).....	23
Figura 4. Progressão da doença de Alzheimer no cérebro.	26
Figura 5. Alterações cerebrais na DA.	27
Figura 6. Biomarcadores da Doença de Alzheimer do líquido cefalorraquidiano e o novo candidato a biomarcador sináptico neurogranina.	29
Figura 7. Relação entre a microbiota intestinal e a patogênese da DA	35
Figura 8. O eixo microbiota-intestino-cérebro e papel da disbiose intestinal na Doença de Alzheimer.	37
Figura 9. Interação intestino cérebro.	38
Figura 10. Modulação das funções do sistema nervoso central por meio dos probióticos.	41
<i>CAPÍTULO II</i>	57
Figure 1. Selection flowchart of studies Salvador, BA, Brazil, April 2022.....	75

LISTA DE TABELAS

<i>CAPÍTULO I</i>	13
Tabela 1. Sinais e sintomas nos estágios da demência.	25
<i>CAPÍTULO II</i>	57
Table 1. Search strategies used by each researched database. Salvador, BA, Brazil, April 2022.....	74
Table 2. Characteristics of the studies included in the scoping review. Salvador, BA, Brazil, May 2022.	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β	Beta amiloide
AGCC	Ácido Graxo de Cadeia Curta
AChE	Acetilcolinesterase
ALT	Alanina Aminotransferase
APP	Proteína Precursora de Amiloide
APOE	Apolipoproteína E
AST	Aspartato Aminotransferase
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DA	doença de Alzheimer
DNA	ácido desoxirribonucleico
$\epsilon 4$	Epsilon 4
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
IAB	Instituto Alzheimer Brasil
IL-1	Interleucina-1
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPS	Lipopolissacarídeos
MCP-1	Proteína Quimioatrativa de Monócitos 1
MMSE	Mini-Exame do estado mental
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PSEN 1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
PUBMED	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RBANS	Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico
RM	Ressonância Magnética

RNM	Ressonância Magnética Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SPs	Placas Senis Extracelulares
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
TC	Tomografia Computadorizada
TCL	Transtorno Cognitivo Leve
TGI	Trato Gastrointestinal
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
TREM2	Receptor de Ativação Expressos em Células Mielóides 2
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TSPO	Proteína Translocadora mitocondrial

SUMÁRIO

<i>Capítulo I</i>	13
<i>Microbiota intestinal e intervenção terapêutica com probióticos na Doença de Alzheimer</i>	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER	18
3.1.1 Doença de Alzheimer/ Demência	18
3.1.2 Epidemiologia	19
3.1.3 Fatores de risco.....	19
3.1.4 Fisiopatologia.....	21
3.1.5 Quadro clínico	24
3.1.6 Diagnóstico	27
3.1.7 Biomarcadores	28
3.1.8 Tratamento	30
3.2 MICROBIOTA INTESTINAL.....	32
3.2.1 Alterações da microbiota ao longo da vida	32
3.2.2 A microbiota intestinal e a sua correlação com a Doença de Alzheimer	33
3.2.3 A disbiose intestinal e seu impacto na saúde Doença de Alzheimer	36
3.3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO.....	37
3.4 MODULAÇÃO INTESTINAL	39
3.5 PROBIÓTICOS NA SAÚDE MENTAL E NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	39
3.5.1 Probióticos	39
3.5.2 Psicobióticos	40
3.5.3 Probióticos em saúde mental.....	42
3.5.4 Probióticos na Doença de Alzheimer	43
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
<i>Capítulo II</i>	57
<i>Manuscrito: Benefits of probiotic therapy for patients with Alzheimer's disease: a scoping review</i>	57

Capítulo I

Microbiota intestinal e intervenção terapêutica com probióticos na Doença de Alzheimer

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é um fenômeno que vêm sendo observado, mundialmente, nos últimos anos, atrelado ao aumento da expectativa de vida e das melhorias das condições de saúde (OMS, 2015). Na última publicação das projeções populacionais, no Brasil havia aproximadamente 28 milhões de pessoas com mais de 60 anos, o que correspondia à cerca de 13% da população e, as expectativas antes da pandemia era que esse número chegasse a 64 milhões de idosos até 2050 (IBGE, 2018).

As mudanças que perpassam o envelhecimento são amplamente complexas e estão associadas a diferentes danos moleculares e celulares. Várias características do progresso do envelhecimento normal também são percebidas no quadro clínico e neuropatológico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), da Doença de Alzheimer (DA) e da demência (Denver e McClean, 2018).

Em 2016, 194 países adotaram o Plano de Ação Global para as Demências 2017 – 2025, aprovado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o qual enfatiza a necessidade de intervenções por parte dos governos através de medidas urgentes quanto ao cuidado às pessoas com demência. No Brasil, aproximadamente 2 milhões de pessoas vivem com alguma forma de demência e, estima-se que esses números tripliquem até 2050.

A DA apresenta alterações cognitivas graves, caracterizada pela degradação progressiva dos domínios cognitivos e suas funções e, com isso, a vida pessoal, profissional e social do paciente é afetada de forma muito severa (Denver e McClean, 2018). Sendo assim, a condição da pessoa com DA tem enorme repercussão na saúde dos indivíduos e de suas famílias, pois enquanto a doença progride, o indivíduo vai perdendo a autonomia e tendo cada vez mais dificuldade em realizar atividades cotidianas, passando a necessitar de um cuidador. Na maioria dos casos, o papel de cuidador é realizado por familiares e cônjuges, o que muitas vezes compromete a própria saúde devido a essa responsabilidade (BRASIL, 2022).

Há maneiras de melhorar a qualidade de vida das pessoas com demência e seus familiares, porém, por se tratar de uma doença progressiva e atualmente sem cura, a prevenção se torna ainda mais relevante (BRASIL, 2022).

Uma das intervenções promissoras que vem sendo estudada como forma de se melhorar a qualidade de vida das pessoas com a DA é a suplementação com probióticos, isso porque já se sabe que, a manutenção de uma microbiota intestinal saudável é de grande importância na prevenção e recuperação da saúde e no tratamento de diferentes doenças (Manor *et al.*, 2020).

Essa utilização dos probióticos na DA é baseada na interação denominada eixo intestino-cérebro, e desta comunicação resultam alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) (Ma et al., 2019). No cérebro, as modificações da microbiota influenciam a neurogênese e a produção de neurotransmissores, a integridade da barreira hematoencefálica, podendo haver relação com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla (Quigley, 2017). Nesse sentido, os probióticos demonstram um papel importante na manutenção da microbiota intestinal saudável e fundamentam o novo conceito emergente de psicobióticos, apontando um potencial terapêutico em prol da saúde mental.

A demência tem impactos sociais e econômicas expressivos relacionados a despesas diretas de assistência médica e social, bem como aos cuidados informais. Estima-se que o custo social global total exceda US\$ 2,8 trilhões até 2030, considerando o aumento dos custos com cuidados e do número de pessoas que vivem com demência a cada ano (OMS, 2022).

Assim sendo, é fundamental que sejam propostas ações para ofertar os cuidados imediatos e de longo prazo, que essas pessoas necessitam, a fim de diminuir as consequências dessa condição. Com essa demanda, é observada a necessidade de estudar práticas terapêuticas e, com nenhum ou mínimos efeitos colaterais, para doenças relacionadas ao cérebro, por isso, faz-se importante compreender o potencial papel diagnóstico e terapêutico da microbiota e dos probióticos. Pois, investigar aspectos pertinentes a saúde mental e quais as relações se estabelecem com o funcionamento do intestino, é estimular pesquisas nesta área, sobretudo porque já se tem o conhecimento do contínuo aumento de pessoas acometidas pela DA, além disso, é também colaborar com a saúde pública e a economia e ainda ampliar os conhecimentos e perspectivas futuras sobre o tema.

As investigações sobre o potencial terapêutico dos probióticos na doença DA vem crescendo, porém ainda a passos lentos. Contudo a necessidade desse conhecimento é gritante, pois o número de pessoas acometidas pela doença só aumenta e os tratamentos disponíveis atualmente não são satisfatórios. Os dados deste estudo fornecerão um arcabouço teórico científico consistente baseado nas pesquisas mais recentes sobre a relação entre intestino e cérebro e quais as implicações da utilização de probióticos na DA. Pois num contexto econômico de grandes gastos com tratamento pouco eficazes, a inovação na qualidade do tratamento torna-se um fator essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, bem como otimizar os gastos do Estado para este fim. Assim sendo este trabalho visa contribuir nas perspectivas social, econômica e científica relacionadas a terapêutica da DA,

reunindo evidências sobre os efeitos dos probióticos na doença, apontando as lacunas existentes e estimulando a realização de mais ensaios clínicos sobre esta temática.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ✓ Compreender a relação entre a microbiota intestinal e saúde mental e, os efeitos da suplementação de probióticos na Doença de Alzheimer (DA).

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar a relação entre microbiota intestinal e saúde mental;
- ✓ Discutir como se dá a comunicação entre o cérebro e o intestino;
- ✓ Conhecer qual a funcionalidade dos probióticos na saúde mental.
- ✓ Identificar os efeitos da suplementação de microrganismos probióticos, no tratamento da DA;
- ✓ Identificar quais as linhagens probióticas são utilizadas no tratamento da DA.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

3.1.1 Doença de Alzheimer/ Demência

Há informações de que a DA foi descrita pela primeira vez em 1906, pelo psiquiatra e neurologista alemão Alois Alzheimer, onde ele descreveu uma nova doença caracterizada pelo comprometimento gradual e progressivo da memória, afetando a linguagem e personalidade, ocasionando prejuízos de habilidades intelectuais e sociais (Köhler *et al.*, 2016).

Denomina-se demência uma ampla classe de doenças cerebrais que induzem uma diminuição gradual das funções cognitivas. Nesse sentido a demência é diagnosticada quando o indivíduo exibe sintomas cognitivos ou comportamentais que interferem nas atividades laborais e da vida diária, sendo perceptível um declínio da sua funcionalidade prévia (Zetterberg, Rohrer e Schott, 2018).

Esta é uma doença complexa e é definida como como uma proteinopatia dupla que se caracteriza por acúmulo extracelular de peptídeos β -amiloides e agregados intracelulares da proteína tau que formam emaranhados neurofibrilares e microtúbulos fosforilados (Bejanin *et al.*, 2017), juntamente com a perda de sinapses e neurodegeneração, culminando no comprometimento da memória e outros prejuízos cognitivos (Weiner *et al.*, 2015).

O estresse oxidativo causado por fatores genéticos, envelhecimento, doenças cardiovasculares e exposição a metais pesados induzem a formação desses emaranhados neurofibrilares e está entre os fatores que contribuem para a DA, pois leva à neuroinflamação, perda sináptica, alteração do nível de neurotransmissores e comprometimento cognitivo (Lekchand Dasriya *et al.*, 2022).

Contudo, para sua determinação se faz necessário que o paciente preencha critérios para demência associado a evolução insidiosa e ausência de outros quadros demenciais (Weiner *et al.*, 2015). Distinguir a DA de outras demências é fundamental para orientar a terapia e aconselhar paciente e cuidador.

A DA se instala de forma insidiosa e progride de forma lenta e contínua por vários anos. As modificações neuropatológicas e bioquímicas podem ser classificadas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e mudanças nos neurotransmissores ou nos sistemas neurotransmissores. A primeira compreende os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, as perdas sinápticas e a morte neuronal. Já a segunda está relacionada

às mudanças estruturais patológicas que ocorrem de forma desordenada na doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

3.1.2 Epidemiologia

Nos últimos 10 anos, a OMS evidenciou a importância dos distúrbios neurológicos na saúde pública quanto ao risco de incapacitação, dentre elas a DA. Atualmente, mais de 55 milhões de pessoas no mundo vivem com demência, ao mesmo tempo em que ocorrem 10 milhões de novos casos a cada ano. A demência deriva de uma variedade de doenças e lesões que afetam o cérebro, primária ou secundariamente, sendo a DA a forma mais prevalente de demência correspondendo a 60-70% dos casos. Com o aumento da expectativa de vida da população idosa a cada ano, estima-se que o número de indivíduos acometidos aumente para 78 milhões em 2030 e para 139 milhões em 2050 (OMS, 2022).

No Brasil, aproximadamente 2 milhões de pessoas vivem com alguma forma de demência e estima-se que esses números tripliquem até 2050. De acordo com estimativas do projeto *Global Burden of Disease*, os números poderão chegar a mais de 150 milhões, devido ao envelhecimento da população. O atual panorama demonstra que a DA deve ser vista e atendida como uma prioridade de saúde pública. Além disso, estimativas prévias indicam que mais de 70% das pessoas com Alzheimer no Brasil não são diagnosticadas (BRASIL, 2022).

Dentre os fatores de risco demográficos, a idade é um dos mais importantes para o declínio cognitivo. De acordo com o passar da idade, a prevalência de DA evolui de 19% na faixa etária de 75-84 anos para 30-35% nos indivíduos com mais de 85 anos. Desta forma, supõe-se que a DA poderia ser uma forma acelerada do processo fisiopatológico que ocorre no envelhecimento normal com base na observação de que muitas das alterações patológicas vistas na DA são análogas, porém com maior gravidade, às que são presentes no envelhecimento normal (Armstrong, 2019).

3.1.3 Fatores de risco

Comumente, os fatores de risco associados a DA são idade, histórico familiar de demência, mutações herdadas em genes que afetam a amiloide no cérebro e o alelo da apolipoproteína E (APOE) epsilon 4 ($\epsilon 4$) (McKhann, 2012).

Indivíduos que tem um parente de primeiro grau com demência, possuem maiores chances de desenvolver a doença, considerando que fatores genéticos correspondem a cerca de 70% do risco de desenvolver DA. Na DA de início precoce observa-se uma alta prevalência de mutações nos genes Proteína Precursora de Amiloide (APP), Presenilina 1 (PSEN1) e Presenilina 2 (PSEN2), por outro lado a DA de início tardio está relacionada sobretudo a polimorfismo do gene APOE com especial prevalência do alelo $\epsilon 4$ (Silva, 2019).

A proteína Receptor de Ativação Expressos em Células Mielóides 2 (TREM2) constitui um receptor com elevada expressão na superfície das células microgliais e desempenha a função de modular as respostas inflamatórias e fagocitárias do Sistema Nervoso Central (SNC) (Scheltens *et al.*, 2016). A falha do receptor TREM2 pode diminuir a capacidade de remoção dos depósitos de peptídeo A β (beta amiloide) e, assim, possivelmente favorecer o acúmulo de placas amiloides (Silva, 2019).

Há indícios de que a hipertensão pode aumentar o risco de desenvolvimento de DA, sobretudo quando esta inicia desde a meia-idade prejudicando o desempenho cognitivo em idades mais avançadas, já que desencadeia alterações nas paredes vasculares, induzindo a hipoperfusão, isquemia e hipóxia cerebral (Crous-Bou *et al.*, 2017). Silva (2019) corrobora com esses achados, demonstrando que a isquemia cerebral predispõe o acúmulo de APP e A β , e ainda estimula a expressão da presenilina, envolvida na síntese de A β .

Estudos apontam uma relação entre *Diabetes mellitus* tipo 2 e risco aumentado para desenvolvimento de DA. Alguns mecanismos fundamentam essa relação, como resistência à insulina, toxicidade da hiperglicemia e de produtos de glicação avançada, dano cerebrovascular e inflamação vascular (Silva, 2019). A resistência à insulina pode levar a ação das β e γ -secretases e causar redução da depuração de A β , levando ao seu acúmulo cerebral (Tumminia *et al.*, 2018).

O tabagismo é outro fator que pode aumentar o risco de DA, isso pode ocorrer por múltiplos mecanismos, incluindo o acúmulo de radicais livres, que aumentam estresse oxidativo, a ação pró-inflamatória sobre o sistema imunológico, induzindo a ativação fagocitária. Além disso, o hábito de fumar pode ocasionar doenças cerebrovasculares, que aumentam o risco de DA (Silva, 2019).

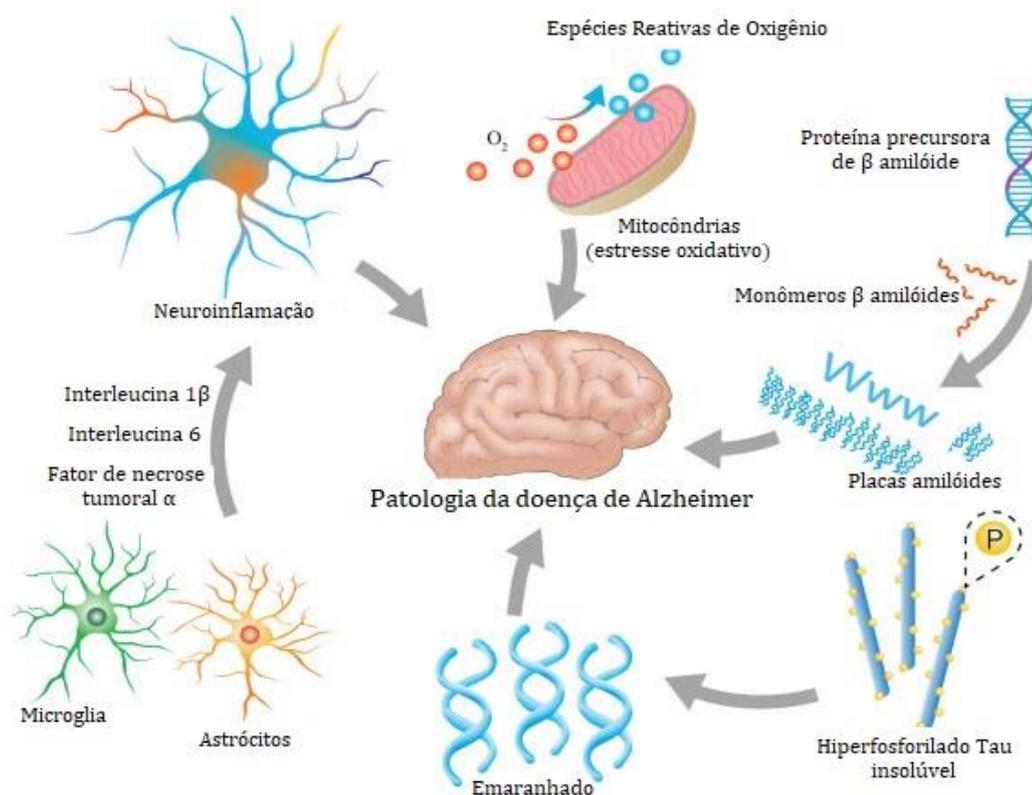
Outras questões também são apontadas como possíveis fatores de risco para DA, como exposição ao estresse contínuo, o estresse sonoro prolongado, sedentarismo, sono inadequado, consumo abusivo de álcool, carências nutricionais, desregulação no processamento de cálcio, desequilíbrio lipídico e uso prolongado de alguns medicamentos como os antibióticos (Aisen

et al., 2017; Penke, Bogár e F l, 2017; Romero-Gómez, Zelber-Sagi e Trenell, 2017; Cui *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2018; Ticinesi *et al.*, 2018; Cryan *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2019; Silva, 2019; Westfall *et al.*, 2019).

3.1.4 Fisiopatologia

A etiologia da DA ainda não é claramente definida, por isso, os estudos são guiados à sua patogênese a partir de fatores que sugerem algumas hipóteses, dentre estas, as principais são a da cascata de proteína A β e a da hiperfosforilação da proteína tau, além de outras, como disfunção mitocondrial, neuroinflamação e hipótese colinérgica (Menghani *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2021). O esquema representativo da patologia de Alzheimer está demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Representação esquemática da patologia da doença de Alzheimer.



Fonte: Zeng et al., 2021, adaptado.

A hipótese da cascata de A β é a mais aceita para explicar a patogênese da DA e, é a que predomina na condução das pesquisas nos últimos anos. A evidência que mais sustenta essa

hipótese é acúmulo excessivo de peptídeos A β que eventualmente induzem o desenvolvimento de placas senis extracelulares (SPs) no cérebro (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2020).

Fisiologicamente, as APP são clivadas por α -secretase, β -secretase e γ -secretase formando um fragmento solúvel, simultaneamente algumas A β são clivadas por β -secretase e γ -secretase no lisossoma citoplasmático. No padrão de normalidade, a produção e degradação acontecem em equilíbrio, porém, quando o metabolismo da proteína precursora é irregular, a produção aumentada de A β e/ou diminuição da degradação, culmina em um exacerbado acúmulo de A β (Fulop *et al.*, 2018). Em decorrência disso, ocorre o movimento da A β para a forma oligomérica, produzindo um efeito tóxico nos neurônios (Zeng *et al.*, 2021).

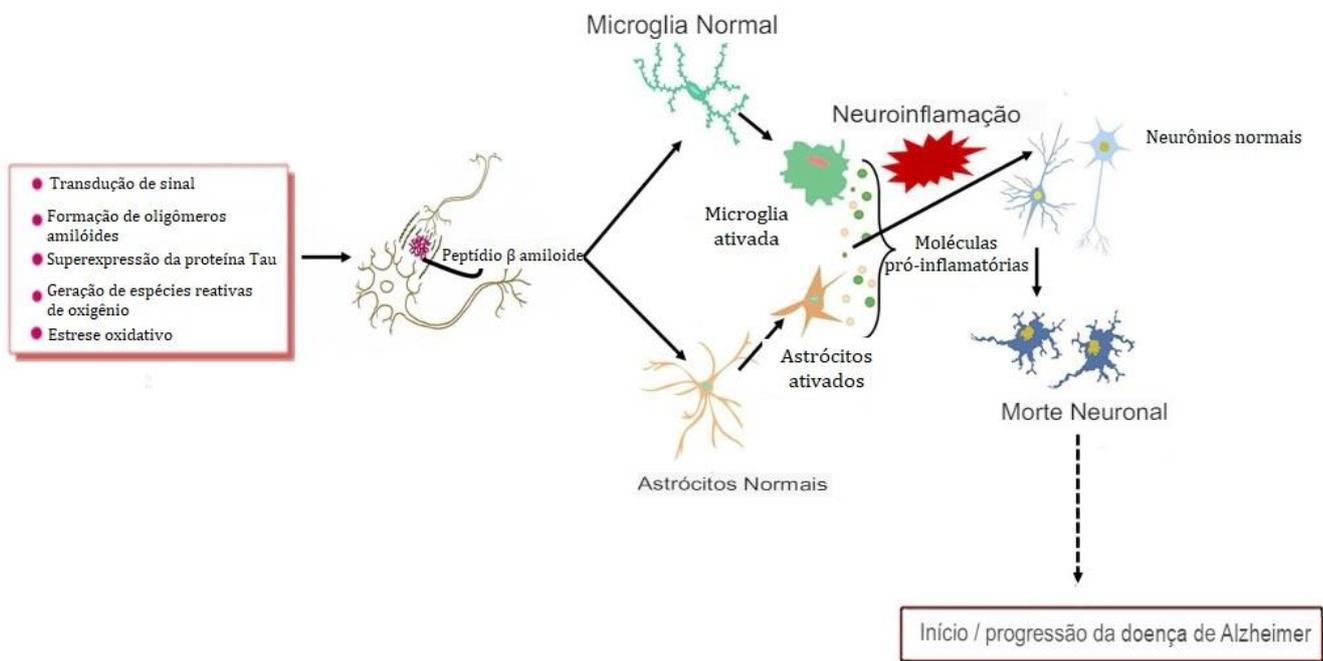
Um outro mecanismo neuropatológico possível para compreender a patogênese da DA é a hiperfosforilação da proteína tau. As quais são extremamente solúveis e associadas aos microtúbulos, os quais tem a função de estabilizar, especialmente os axônios, na forma fosforilada (Ma *et al.*, 2017). Os efeitos fisiológicos da fosforilação da tau compreendem a regulação dinâmica dos microtúbulos, crescimento de sinapses e transporte axonal (Sharma, N. *et al.*, 2019).

Dessa forma, em condições normais, a fosforilação e desfosforilação da proteína tau conserva-se em equilíbrio dinâmico, porém, no caso de DA, diversos fatores se somam e ocasionam a hiperfosforilação, a qual agrega disfuncionalmente filamentos espirais emparelhados, culminando na incapacidade de manter a morfologia normal e função dos microtúbulos, processo que resulta em dano degenerativo dos neurônios (Ma *et al.*, 2017).

Além disso, essa hiperfosforilação da proteína tau ocupa indevidamente o sítio de ligação da tubulina gerando dificuldade para as proteínas de condução retornarem ao microtúbulo, levando também à perda da função microscópica e dano irreversível nos neurônios (Ma *et al.*, 2017; Zeng *et al.*, 2021). Sendo assim, ocorre, conseqüentemente, a incapacidade dos neurônios colinérgicos conduzirem sinapse na região do hipocampo, o que sustenta a hipótese colinérgica (Cerquera-Jaramillo *et al.*, 2018).

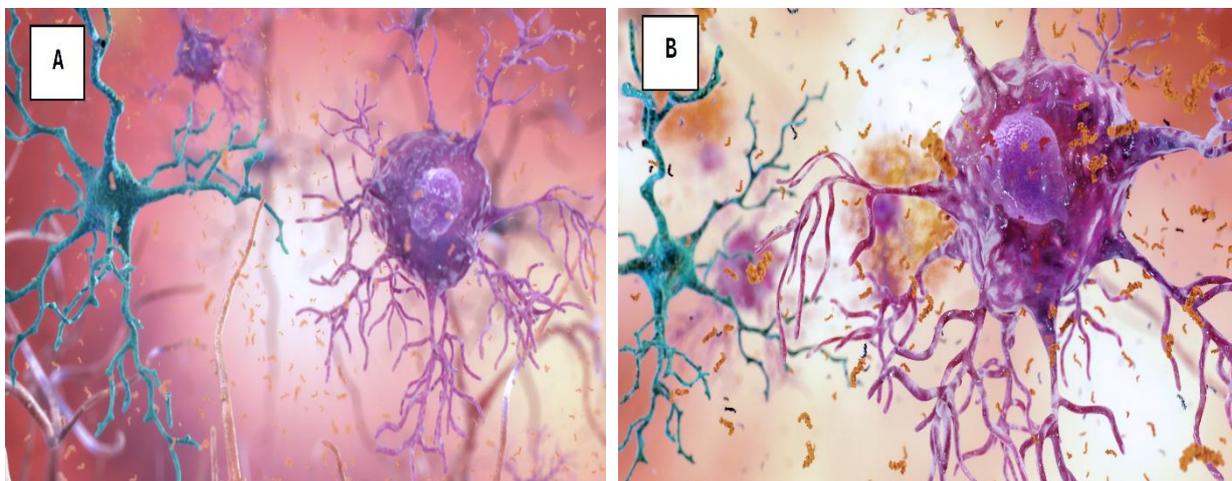
Citocinas inflamatórias são ininterruptamente produzidas pelos astrócitos e micróglia, primeiramente com a finalidade de executar atividade neuroprotetora. A medida em que a DA progride, a permeabilidade da barreira hematoencefálica aumenta, favorecendo a infiltração e o estímulo da atividade imune e da resposta neuro-inflamatória exacerbada (Ng *et al.*, 2018), o que está representado nas Figuras 2 e 3.

Figura 2. Atividade da micróglia e astrócitos desencadeando sinalização inflamatória com posterior morte neuronal e instalação da DA.



Fonte: Ahmad, Fatima e Mondal, 2019, adaptado.

Figura 3. Micróglia e astrócitos saudáveis (A) e em desordens (B).



Fonte: NIA, 2022, adaptado.

Existem indícios de que ocorre um ciclo vicioso entre a formação das placas neuríticas, o emaranhado neurofibrilar e a exacerbação da resposta inflamatória. A hiperfosforilação da t-Tau, juntamente com a elevação da síntese do peptídeo $A\beta_1$, promove o aumento da concentração das citocinas pró-inflamatórias (Hopp *et al.*, 2018).

A patogênese da DA também está associada ao sistema colinérgico (Simunkova *et al.*, 2019), em condições normais o neurotransmissor acetilcolina auxilia no funcionamento do

cérebro, melhora a aprendizagem e a memorização (Lekchand Dasriya *et al.*, 2022). Porém, a fisiopatologia da DA implica disfunção colinérgica, que compreende a diminuição do marcador colinérgico dentro das células de perfusão cerebral em neurônios para diminuir a colina acetiltransferase (AChE), ao tempo em que aumenta as atividades da acetilcolinesterase (Ferreira-Vieira *et al.*, 2016).

Esse aumento da acetilcolinesterase, causa queda nos níveis de acetilcolina no cérebro pela hidrólise progressiva em acetil e colina, o que leva à perda de memória de curto prazo em pacientes com DA. A acetilcolinesterase largamente disseminada no sistema nervoso central está ligada ao emaranhado neurofibrilar, bem como ao desenvolvimento de placa senil na célula microglial (Lekchand Dasriya *et al.*, 2022).

Outra hipótese causativa da patogênese da DA, está ligada ao estresse oxidativo, que é um desbalanço onde ocorre um aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) em relação ao sistema antioxidante (Huang, Zhang e Chen, 2016). Essas EROs acarretam oxidação de lipídios, proteínas e DNA mitocondrial, ocasionando danos vasculares e mudanças funcionais e estruturais nos tecidos, além disso, o aumento no estresse oxidativo induz a entrada de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico, fazendo com que eleve o nível de glutamato e cause a perda de neurônios (Lekchand Dasriya *et al.*, 2022).

3.1.5 Quadro clínico

Clinicamente, a DA é caracterizada por um início insidioso e evolui devagar com perda de memória e progride para déficits em funções intelectuais e habilidades cognitivas mais altas, na maioria das vezes sob múltiplos domínios (idioma, práxis, reconhecimento ou funcionamento executivo) (Naj e Schellenberg, 2017), afetando a qualidade de vida diária do indivíduo e de seus familiares (Brasil, 2022).

Pode acontecer o aparecimento de outros sinais e sintomas, em média, três anos após o diagnóstico, tendo em vista que o quadro inicial de falhas na memória episódica se dá pelo prejuízo do lobo temporal medial. Quando em estágio moderado a grave, os prejuízos atingem outras regiões, afetando múltiplos processos cognitivos, declínio de motilidade, continência e deglutição (Eratne *et al.*, 2018).

As consequências do déficit cognitivo no dia a dia de cada paciente podem variar de um indivíduo para outro e vão depender de fatores como causas subjacentes, condições de saúde e comportamento cognitivo prévio. Deste modo, os sinais e sintomas são visualizados em três

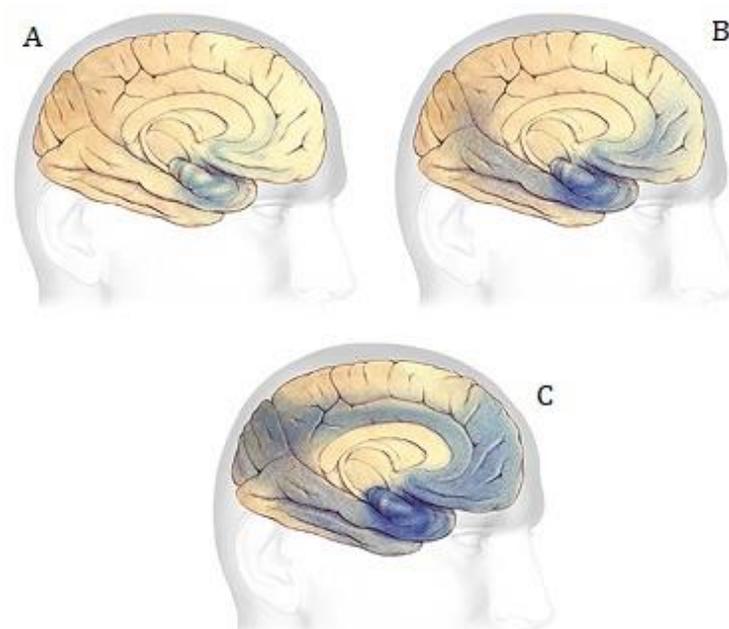
estágios, a fase inicial de demência por vezes é negligenciada, porque é um processo gradual, já no estágio intermediário, com a progressão da doença, os sinais e sintomas se tornam mais claros, logo, a fase tardia é praticamente de completa dependência e inatividade, as desordens de memória já são graves ao mesmo tempo em que os sinais e sintomas físicos são bastante evidentes (OMS, 2022). A descrição desses sinais e sintomas em cada estágio da demência, encontram-se na Tabela 1 e a representação dessa progressão é vista na Figura 4.

Tabela 1. Sinais e sintomas nos estágios da demência.

Estágios da demência		
Inicial	Intermediário	Tardio
Esquecimento	Esquecimento de eventos recentes e nomes de pessoas	Inconsciência da hora e do lugar
Perda de noção do tempo	Dificuldade gradativa com a comunicação	Dificuldade em reconhecer parentes e amigos
Desconhecimento de lugares familiares	Sentir-se confuso em casa	Necessidade crescente de autocuidado assistido
	Mudanças de comportamento, perambulação e questionamento repetido	Dificuldade para andar
	Necessidade de ajuda com cuidados pessoais	Mudanças de comportamento que podem incluir agressão

Fonte: OMS 2022, adaptado.

Figura 4. Progressão da doença de Alzheimer no cérebro.



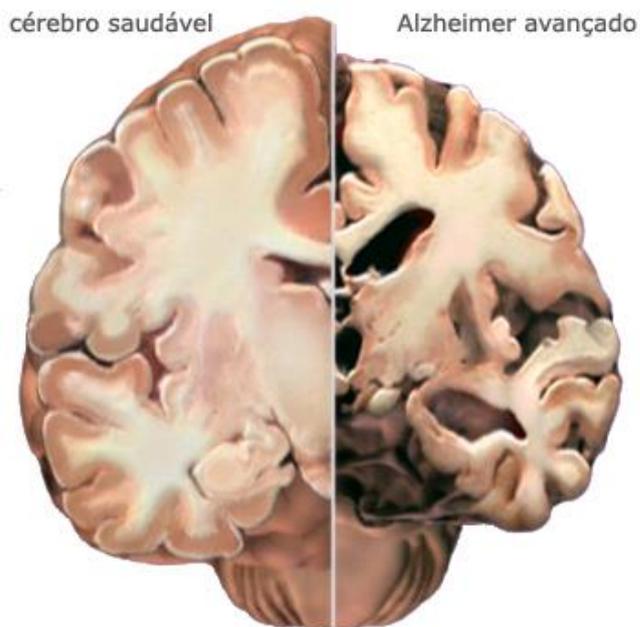
Estágios da DA, inicial (A); intermediário (B); tardio (C). As placas e emaranhados (mostrados nas regiões sombreadas em azul) se espalham por todo o córtex de acordo com o avanço da doença.

Fonte: Alzheimer's Association, 2022, adaptado.

No decorrer da evolução do quadro clínico as pressões físicas, emocionais e financeiras vão crescendo e geram enorme estresse às famílias e cuidadores, se tornando indispensável o apoio dos sistemas de saúde, social, financeiro e legal (OMS, 2022).

A evolução desse quadro clínico para o estágio tardio reflete o que está acontecendo no cérebro e é consequência das perdas celulares graduais, onde o córtex encolhe, principalmente no hipocampo e os ventrículos ficam maiores (Figura 5), danificando as regiões envolvidas com os pensamentos, planos e lembranças (Alzheimer's Association, 2022).

Figura 5. Alterações cerebrais na DA.



Fonte: Alzheimer's Association, 2022.

3.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico de DA é definido a partir na análise de vários elementos e aspectos, como achados clínicos, laboratoriais e exames de imagem. O *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) e *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) são as instituições que norteiam os critérios de diagnósticos.

Diferentes instrumentos são usados para detectar declínio da função cognitiva, contudo, o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) tem sido o mais utilizado ao longo dos anos. Após o NIA-AA revisar os critérios diagnósticos, outros exames como a ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e, estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e seus biomarcadores foram incluídos, com a finalidade de aumentarem a precisão do diagnóstico da DA (Pinto, Del e Ferri, 2018).

O aspecto clínico mais comum é amnésico, onde os sinais se caracterizam por comprometimento na aprendizagem, recuperação de informações recentemente aprendidas, e disfunção em algum outro domínio cognitivo. Além destes, pode haver dificuldades em linguagem, função visuoespacial e função executiva. Para não haver confundimento, devem ser descartadas doença cerebrovascular substancial, sinais ou sintomas característicos de outras demências ou uso de medicamento que possa provocar piora cognitiva (Atri, 2019).

Os exames laboratoriais que fazem parte da abordagem diagnóstica são hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, ureia e creatinina, hormônio tireoestimulante (TSH) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), vitamina B12, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (em pacientes com menos de 60 anos), e imagem cerebral de tomografia computadorizada (TC) sem contraste ou ressonância magnética (RM)) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O diagnóstico diferencial conta com uma lista ampla, que inclui doenças como depressão, outras doenças neurológicas e degenerativas, delírio e uma variedade de condições médicas gerais (Eratne et al., 2018).

Para o diagnóstico definitivo de DA é necessária a realização de necropsia (ou biópsia), pois só assim é possível confirmar se há determinado número de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, aliado a uma história clínica de demência, contudo a realização dessa biópsia para diagnóstico não é recomendada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

3.1.7 Biomarcadores

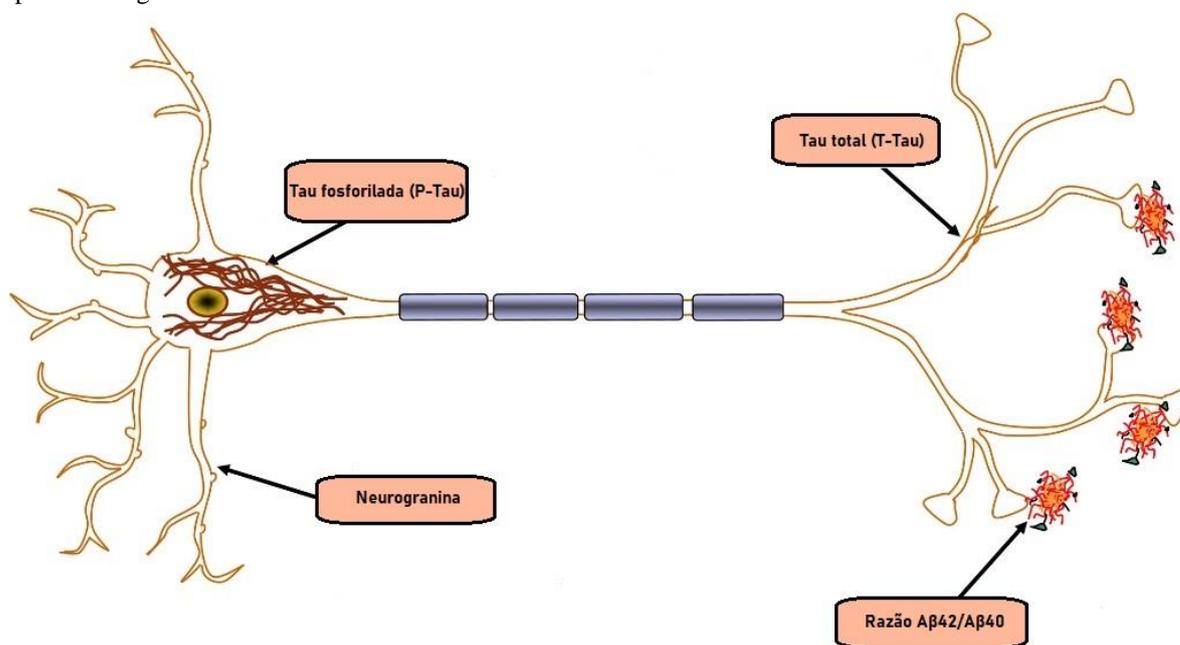
Os biomarcadores são indicadores mensuráveis de ocorrências biológicas e podem ser medidos através do sangue, outros fluidos corporais, órgãos e tecidos (NIA, 2022). Embora a DA seja amplamente estudada, sua etiologia ainda não está bem elucidada e por isso não há um biomarcador ideal e de baixo custo para seu diagnóstico (Lu et al., 2020).

Os parâmetros para DA e os biomarcadores utilizados são validados sobretudo com base nas diferenças observadas entre idosos cognitivamente saudáveis e pacientes com a doença (Blennow e Zetterberg, 2018). O LCR envolve o cérebro e a medula espinhal, conferindo proteção e isolamento. Os biomarcadores do LCR mais empregados para a DA são beta-amilóide 42, tau e fosfo-tau (NIA, 2022). Além desses, a prevalência da APOE^ε4 é significativamente mais alta em pacientes com TCL que antecedem a DA (Fang et al., 2019). Os biomarcadores topográficos (RM volumétrica e PET) são utilizados como recursos para monitorar a neurodegeneração e o curso da doença (Blennow e Zetterberg, 2018).

Evidências indicam que as presenilinas colaboram para uma perda parcial de função no complexo secretase, que afeta múltiplas vias de sinalização e eleva a vulnerabilidade do cérebro à toxicidade do A β , porém os papéis precisos das mutações na presenilina (PSEN1 e PSEN2) continuam sendo investigadas (Naj e Schellenberg, 2017).

Uma proteína dendrítica, chamada neurogranina, que é expressa no córtex e hipocampo por neurônios excitatórios e especialmente em áreas corticais associativas, é fortemente reduzida na DA e correlaciona-se com perda de elementos pós-sinápticos, dessa forma a dosagem de neurogranina no LCR vem sendo indicada como um biomarcador para instabilidade dendrítica e degeneração sináptica (Figura 6).

Figura 6. Biomarcadores da Doença de Alzheimer do líquido cefalorraquidiano e o novo candidato a biomarcador sináptico neurogranina.



Fonte: Blennow, 2018, adaptado.

Apesar de os biomarcadores encontrados no LCR serem capazes de demonstrar com maior precisão os mecanismos da DA, a pesquisa por marcadores periféricos, como citocinas inflamatórias no sangue, pode contribuir com o diagnóstico (Hazen *et al.*, 2020).

Já se sabe que a neuroinflamação tem grande relevância na gravidade da DA e comprometimento cognitivo leve (CCL) por meio de cascatas neurodegenerativas. Apesar disso, protocolos para a detecção de marcadores inflamatórios não foram constituídos e validados como métodos eficazes para o diagnóstico ou monitoramento da doença. Contudo, sugere-se que moléculas inflamatórias relacionadas à microglia, quimiocinas e citocinas possam ser usadas como biomarcadores para DA (Kim e Kim, 2020).

Um exemplo é a Proteína Translocadora Mitocondrial (TSPO), que é expressivamente manifestada na neuroinflamação e ativação microglial, além de regular os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas mitocôndrias. Ela pode ser empregada para constatar alterações neurotóxicas (Guilarte, 2019; Kreisl, Henter e Innis, 2018).

A proteína TREM-2 presente no LCR também pode ser considerada um importante biomarcador de neuroinflamação presente na DA, principalmente por estar relacionada com o acúmulo de placas amiloides (Piccio *et al.*, 2016).

Uma outra proteína que é um potencial biomarcador de neuroinflamação na patogênese da DA é a YKL-40 expressa pela microglia, pois, seus níveis se elevam no LCR ela também se correlaciona significativamente com as pontuações do MMSE (Hellwig *et al.*, 2015)(Kester *et al.*, 2015).

A proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1) é uma quimiocina de baixo peso molecular mediadora de inflamação induzida por interleucina-1 (IL-1). E é expressivamente alta em resposta a neuroinflamação, deste modo é um potencial biomarcador para DA (Kim e Kim, 2020).

A utilização de biomarcadores inflamatórios pode ser vantajosa, pois além de ser um procedimento menos invasivo, tem menor custo e simplifica a reprodução em pesquisas e, demais biomarcadores podem fornecer novas evidências e auxiliar na aplicabilidade de terapias complementares (Hazen *et al.*, 2020). Porém, são necessárias mais pesquisas e aprimoramento de protocolos para a validação desses.

3.1.8 Tratamento

O ideal é que o tratamento da DA seja multidisciplinar, considerando os sinais e sintomas da doença e suas particularidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O declínio cognitivo, juntamente com os demais sinais e sintomas que surgem com o progresso da DA ocorrem por causa da perda de neurônios colinérgicos, ou pela superatividade de glutamato nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), por isso, as vias colinérgica e glutamatérgica são principais alvos farmacológicos no combate a esta doença (Ozben e Ozben, 2019).

Atualmente, o tratamento medicamentoso da DA conta com quatro fármacos, sendo três da classe dos inibidores da acetilcolinesterase: galantamina, donepezil, rivastigmina e, um antagonista: memantina (Zeng *et al.*, 2021).

Os inibidores da acetilcolinesterase reduzem a quebra da acetilcolina pela enzima colinesterase e, assim, induzem um aumento da concentração de acetilcolina nas fendas sinápticas (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2020). Já a memantina, é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, que reduz os efeitos da liberação excessiva de glutamato (Cummings, Tong e Ballard, 2019).

No Brasil, esses medicamentos podem ser obtidos gratuitamente pelo Programa de Medicação de Alto Custo do SUS (Brasil. Ministério da Saúde, 2022). Esses medicamentos minimizam os sintomas, porém, têm o inconveniente de causar efeitos colaterais como náuseas, diarreias e eventualmente, complicações cardíacas (Vaz & Silvestre, 2020; Zeng *et al.*, 2021), mas, não conseguem impedir a progressão da doença, além disso, só servem para tratamento da doença já em fase avançada (Panza *et al.*, 2019).

O foco da terapia farmacológica é estabilizar o comprometimento cognitivo e manter a autonomia para a realização das atividades da vida diária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Contudo, mesmo com as pesquisas sobre a fisiopatologia da DA, a investigação de novos medicamentos para o tratamento ainda necessita de aperfeiçoamento na definição dos alvos terapêuticos.

Ensaio clínicos investigam como combater a DA de formas diferentes, como a imunoterapia para diminuir a deposição de B-amiloides e de proteína tau ou reverter a degeneração causada pela doença no encéfalo. Após quase vinte anos, sem aprovações, em junho de 2021 foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) o medicamento Aducanumab, um anticorpo monoclonal humano IgG1 anti-amilóide- β ($A\beta$), administrado mensalmente por perfusão intravenosa, com capacidade para reduzir e eliminar as placas $A\beta$ acumuladas no cérebro (Dunn *et al.*, 2021; Walsh *et al.*, 2021).

É importante que no tratamento da DA, além dos medicamentos, sejam realizadas intervenções não farmacológicas, que também são necessárias no manejo de sintomas comportamentais e psicológicos, pois, as intervenções terapêuticas atuais não promovem a cura da doença, apenas amenizam alguns sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

3.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O ser humano possui em seu organismo cerca de 100 trilhões de bactérias, o que chega a ser 10 vezes o número de células do corpo, sendo que cerca de 80% desse total se encontra-se no intestino (Wang e Wang, 2016). A microbiota presente no intestino é capaz de promover vários benefícios para o organismo, quando está em uma interação equilibrada com o hospedeiro (simbiose), sendo os mais reconhecidos a digestão de alimentos, síntese de vitaminas, angiogênese, maturação de células epiteliais, proteção contra patógenos, o metabolismo e a contribuição para o funcionamento do sistema imune (Nishida *et al.*, 2018; Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Indivíduos saudáveis, normalmente, mantém o equilíbrio da microbiota em quantidade e diversidade, desequilíbrios de qualquer ordem podem estar associados ao desenvolvimento de desordens imunológicas e neurológicas (Sharon *et al.*, 2016). Sendo assim, pessoas com uma microbiota saudável mantêm os mecanismos de proteção contra agentes externos, como a junção de oclusão entre as células, os receptores Toll-Like e o muco intestinal (Lin *et al.*, 2019).

Estima-se que, aproximadamente, mil espécies de bactérias façam parte do ecossistema intestinal, sendo divididas em mais de 50 filos distintos, destacando-se quatro filos principais *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* e *Actinobacteria* que possuem os gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus*. Ocasionalmente também podem ser encontrados os gêneros *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus* (Palmela *et al.*, 2018).

3.2.1 Alterações da microbiota ao longo da vida

A microbiota intestinal passa por alterações ao longo da vida e sua composição é influenciada por vários fatores como genética, dieta, uso de medicamentos, estresse, doenças (Gentile e Weir, 2018), e ritmo circadiano (Pearson, Wong e Wen, 2020).

A formação e o desenvolvimento da microbiota é um processo dinâmico que tem início ao nascer e se estabiliza por volta dos 2-3 anos de vida. O tipo de parto determina a microbiota do indivíduo logo no nascimento, enquanto o parto vaginal expõe o bebê ao ambiente materno e proporciona o contato com as bactérias vaginais e fecais, fazendo com que assim ele adquira a sua microbiota chamada natural, no parto cesariana o bebê interage com as bactérias na pele da mãe, a qual é pobre em bifidobactérias (filo *Actinobacteria*). E essa composição bacteriana

adquirida ao nascer possui relação com a suscetibilidade a doenças ao longo da vida (Lin e Zhang, 2017).

Até alcançar a vida adulta, a composição da microbiota será altamente complexa em quantidade e diversidade, sendo possível observar centenas de espécies. Na pessoa adulta, a microbiota intestinal é, razoavelmente, estável podendo atingir a homeostase. Contudo, alterações podem ocorrer em decorrências dos fatores internos e externos citados anteriormente (Flint *et al.*, 2014).

Os idosos costumam ter uma microbiota característica, por causa das mudanças fisiológicas próprias do envelhecimento, alterações do estilo de vida, comportamento alimentar, o aumento da suscetibilidade para desenvolver infecções e doenças inflamatórias. Nessa faixa etária observa-se redução nas bactérias do filo *Firmicutes* e um aumento das do filo *Actinobacterias* (Ottman *et al.*, 2012).

A microbiota dos idosos difere significativamente dos adultos, por ser menos diversificada (Sharon *et al.*, 2016). A microbiota composta por espécies das famílias *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*, sofre diminuição ao longo da vida. Nomeadamente, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Faecalibacterium* são quantitativamente inversamente proporcionais à idade, enquanto *Oscillospira* e *Akkermansia* são diretamente proporcionais à idade (Biagi *et al.*, 2016).

3.2.2 A microbiota intestinal e a sua correlação com a Doença de Alzheimer

Antigamente, raramente se associava a microbiota intestinal com doenças neurológicas, exceto microrganismos patogênicos que atravessavam a barreira hematoencefálica (Wang e Wang, 2016). Porém, nos últimos anos, estudos corroboram que a microbiota intestinal pode estar associada ao aparecimento de doenças no sistema nervoso, como depressão (Sharon *et al.*, 2016), doença de Parkinson (Ma *et al.*, 2019), Alzheimer (Akbari *et al.*, 2016) e ansiedade (Reis, Ilardi e Punt, 2018).

Atualmente, esses estudos vêm sendo realizados para entender cada vez mais essa relação da microbiota intestinal com a DA. Com isso, já foi visto que bactérias intestinais, como a *E. coli*, em sua forma terciária, produzem amiloides análogos aos neuronais no cérebro. E isto causa resposta imune contra os amiloides neuronais, gerando neuroinflamação (Kowalski, K e Mulak, 2019). A partir da percepção desta relação sugere-se o uso de probióticos para manter

o equilíbrio da microbiota intestinal, sendo uma alternativa terapêutica contra a DA (Bostanciklioğlu, 2019).

As divisões bacterianas predominantes do intestino são *Bacteroides* e *Firmicutes* e, em equilíbrio, elas regulam as condições de doenças metabólicas. O desequilíbrio dessas bactérias promove a permeabilidade intestinal, e uma maior susceptibilidade a doenças (Dasriya et al., 2022). A composição bacteriana intestinal sofre influência de fatores como uso crônico de antibióticos, dieta irrestrita de calorias e estilo de vida e envelhecimento (Cattaneo et al., 2017).

A microbiota está associada ao declínio cognitivo e a DA (Li et al., 2020), pois desempenha uma função essencial na regulação das funções cerebrais, controlando a homeostase na imunidade inata e adaptativa (Kowalski, Karol e Mulak, 2019; Goyal, Ali e Singh, 2021) através da comunicação existente entre cérebro e intestino (Fang et al., 2020).

Estudos vêm sendo realizados para entender como a microbiota intestinal influencia a liberação de neurotransmissores. Há indícios de que a microbiota intestinal contribui para a DA tanto de forma positiva quanto negativa (Goyal, Ali e Singh, 2021). Uma microbiota desequilibrada pode contribuir para a patogênese da DA (Zhuang et al., 2018), por outro lado, evidências sustentam que uma microbiota equilibrada com espécies bacterianas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Acetobacter*, podem sintetizar o neurotransmissor acetilcolina, além de outras substâncias neuroprotetoras, como noradrenalina, dopamina, histamina, serotonina (Buffington et al., 2016; Lukiw et al., 2019; Bonfili et al., 2017; Bonfili et al., 2020).

Além disso ressaltam o aumento de *Bacteroides* e redução de *Bifidobacterium* em amostras fecais de pacientes com DA (Cattaneo et al., 2017; Vogt et al., 2017). Outros estudos evidenciaram que probióticos são capazes de restaurar a microbiota e modular as funções cerebrais (Sochocka et al., 2019; Sharma, P. et al., 2019).

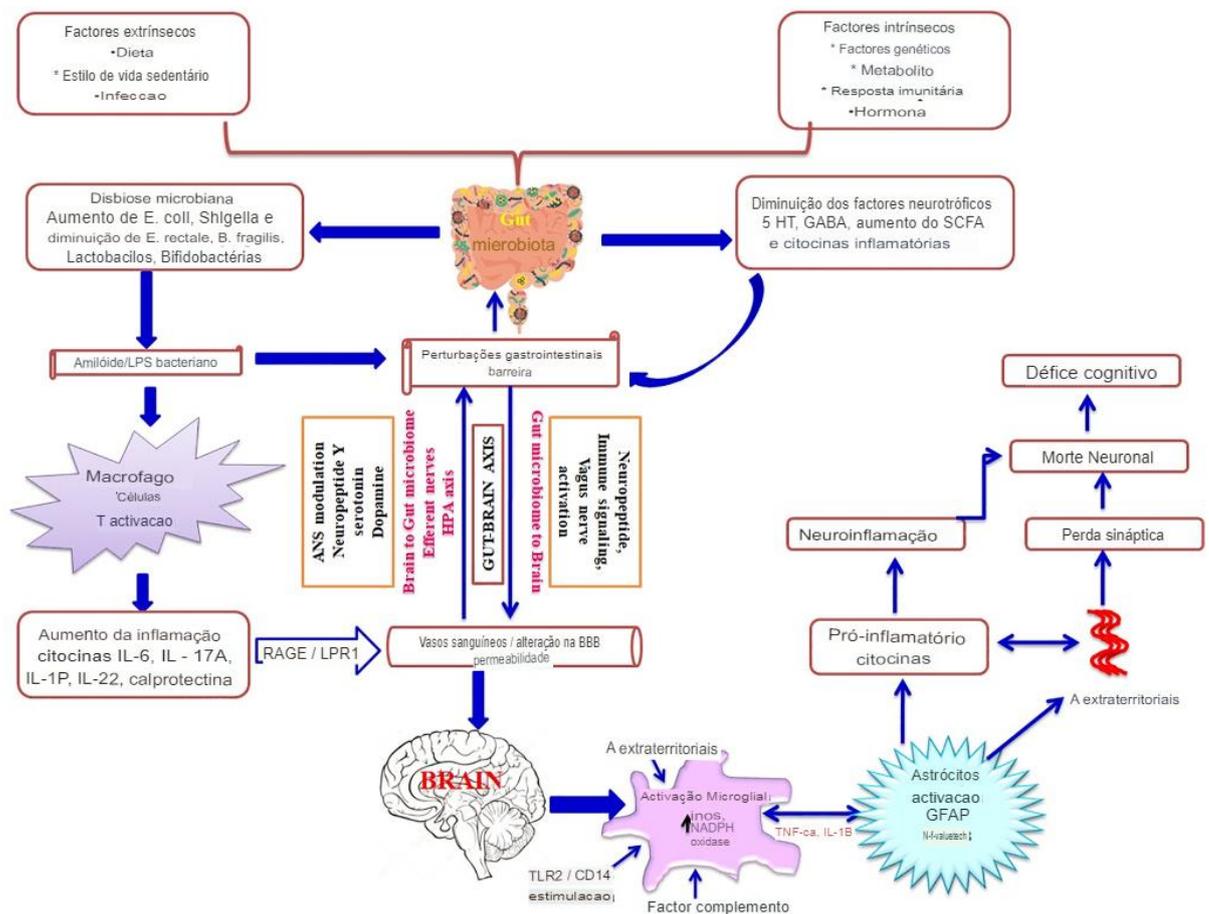
Mais evidências corroboram que a composição da microbiota exerce grande influência na progressão da DA, onde é visto que há uma expressiva redução de bactérias pertencentes aos gêneros *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* enquanto ocorre um aumento dos gêneros *Tenericutes* e *Bacteroidetes* (Rinninella et al., 2019), e esta constituição microbiana distinta aumenta a deposição de A β no cérebro (Kowalski, Karol e Mulak, 2019).

Idosos costumam ter o trato gastro intestinal (TGI) e a barreira hematocêntrica (BHE) mais permeáveis, e aliado a isso mudanças na composição da microbiota intestinal, essas alterações aumentam a liberação de lipopolissacarídeos (LPSs) e amilóides, que colaboram para a patogênese da DA (Kesika et al., 2021), pois, elevados níveis intestinais de bactérias Gram-

negativas contendo LPS levam a neuroinflamação e conseqüentemente ao acúmulo de citocinas pró-inflamatórias no cérebro (Kowalski, Karol e Mulak, 2019).

A microbiota intestinal e a patogênese da DA estão, intimamente, relacionadas ao desequilíbrio microbiano, o qual aumenta a permeabilidade intestinal e incita uma ativação sistêmica do sistema imunológico, aliado ao amilóide bacteriano e LPS, dessa forma estimula a neuroinflamação e a deposição de fibrilas A β no cérebro, como está representado na figura 7 (Kesika et al., 2021).

Figura 7. Relação entre a microbiota intestinal e a patogênese da DA .



Fonte: Kesika *et al.*, 2021, adaptado.

A microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e pacientes com DA e, outras doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla (EM), e doença de Parkinson (DP), demonstram diferenças significativas de composição (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020), Assim sendo, a utilização de probióticos pode ser empregada para promover o restabelecimento do equilíbrio

microbiano em detrimento das alterações negativas da microbiota intestinal, amenizando as condições patológicas da DA (Dasriya et al., 2022).

3.2.3 A disbiose intestinal e seu impacto na saúde Doença de Alzheimer

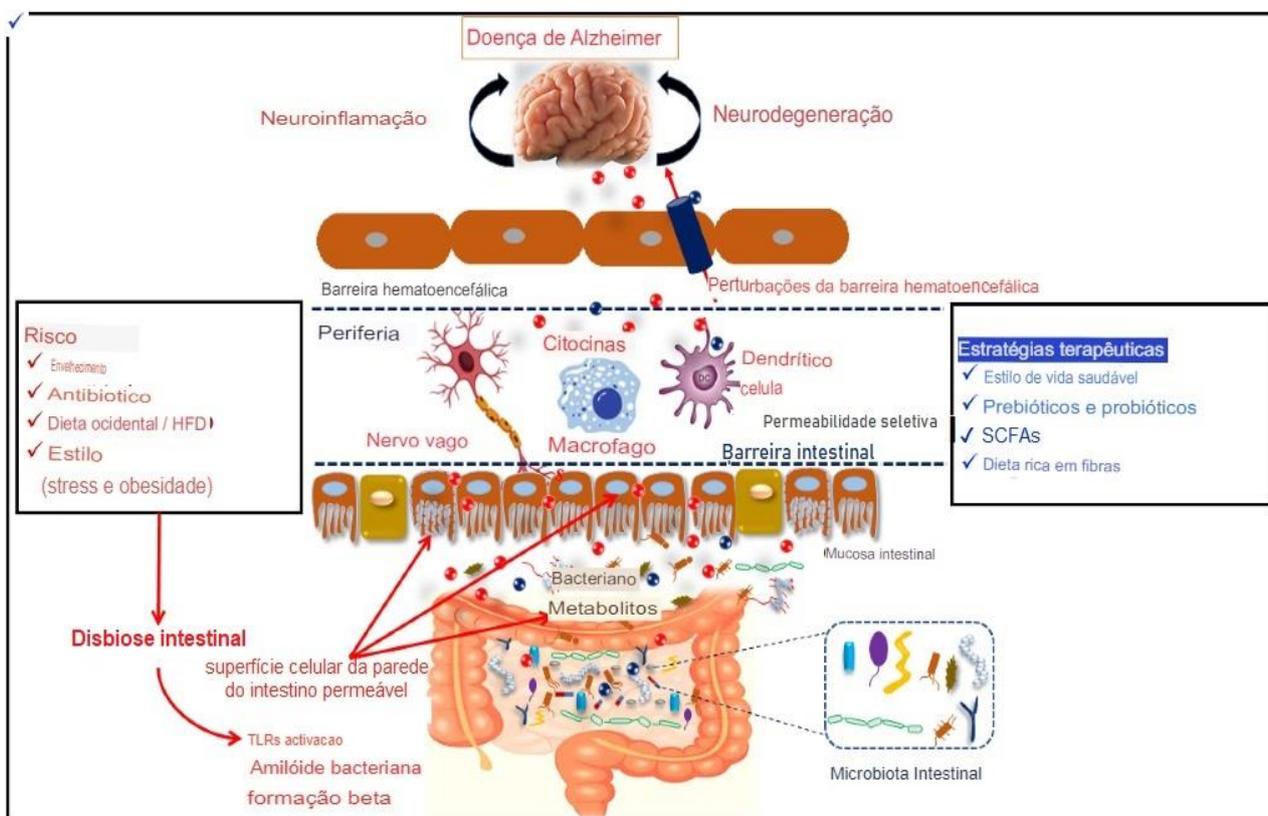
Como visto, a microbiota intestinal diversa, dinamicamente ativa e em condições de simbiose com o hospedeiro é capaz de conferir benefícios como manter a homeostase, a sinalização metabólica, aumentar a imunidade e contribuir para o desenvolvimento comportamental e neural. Além disso, sugere-se que os microrganismos intestinais cumprem uma função importante no processo de neurogênese (Goyal, Ali e Singh, 2021).

Quando ocorre desequilíbrio na composição da microbiota ou em suas funções há a chamada disbiose, a qual está relacionada a desordens gastrointestinais, metabólicas, cardiovasculares e neuronais (Goyal, Ali e Singh, 2021). Evidências indicam associação entre disbiose intestinal e distúrbios neurodegenerativos, bem como o potencial dos probióticos na reversão (Akbari *et al.*, 2016; Fröhlich *et al.*, 2016; Prince *et al.*, 2016).

Os mecanismos pelos quais a disbiose intestinal, possivelmente, colabora com o início da patogênese da DA são por meio da modulação do sistema nervoso entérico, geração de metabólitos bacterianos e formação de amiloide no intestino. Isso leva a ativação do sistema imunológico e provocam inflamação local o que culmina no aumento da permeabilidade intestinal, e da barreira hematoencefálica, o que contribui para o incremento da doença (Goyal, Ali e Singh, 2021), o que está representado esquematicamente na Figura 8.

Apesar de ainda não estar completamente estabelecida a relação entre disbiose e DA (Li *et al.*, 2020), há evidências que apontam diferenças entre a microbiota de ratos saudáveis e com DA e, ainda correlacionando a dos doentes com como *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* e *Actinomyces* (Mahmoudian Dehkordi *et al.*, 2019; Dominy *et al.*, 2019; Franceschi *et al.*, 2019).

Figura 8. O eixo microbiota-intestino-cérebro e papel da disbiose intestinal na Doença de Alzheimer.



Fonte: Goyal, Ali e Singh, 2021, adaptado. HFD: dieta rica em gordura, TLRs: Tool-like receptors, AGCC: ácidos graxos de cadeia curta.

3. 3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

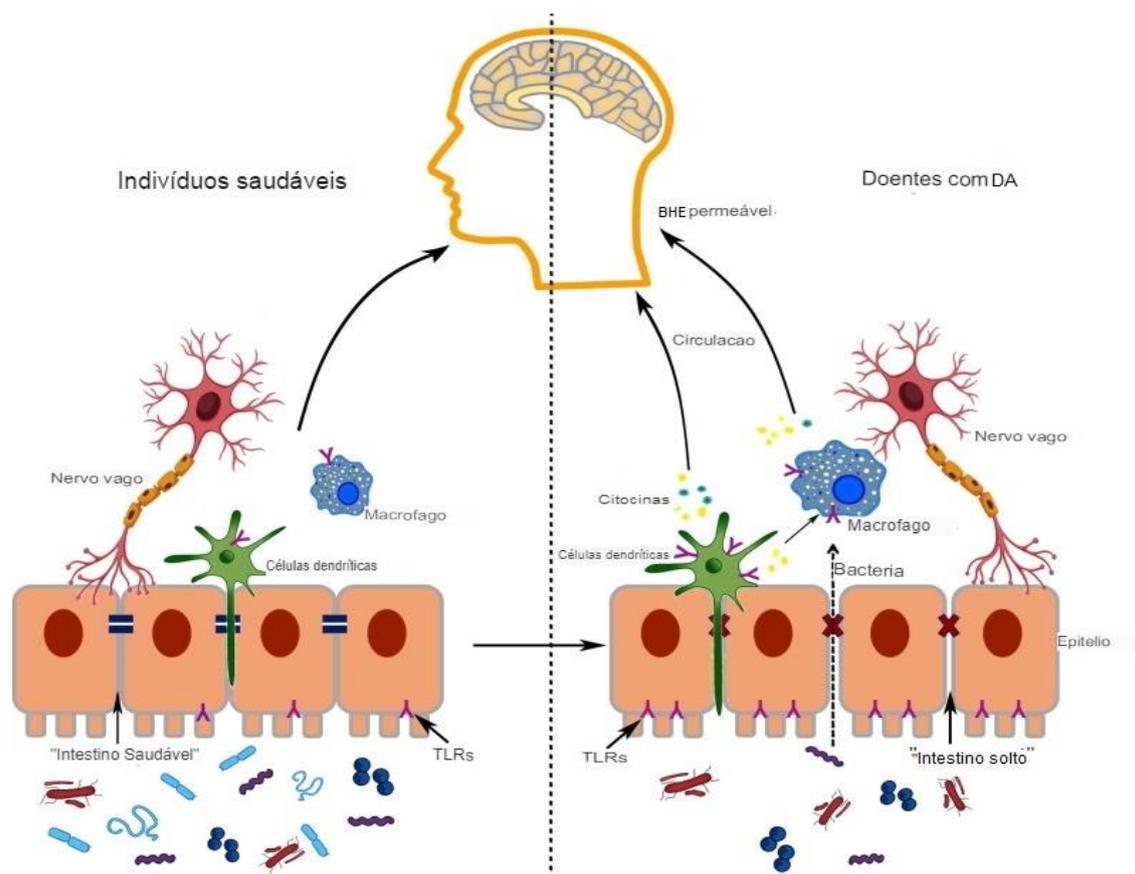
Utiliza-se a denominação eixo intestino-cérebro para se referir a interação que existe entre a microbiota e o cérebro, e desta comunicação resultam alterações no SNC (Ma et al., 2019). Portanto, trata-se de um eixo neuroendócrino dinâmico onde são constituídas conexões entre o sistema nervoso entérico (SNE), e o SNC. Sendo assim, essa comunicação entre o cérebro e a microbiota acontece através de diferentes vias, como sistema imunológico, metabolismo do triptofano, nervo vago, o SNE, o sistema nervoso autônomo (SNA), o sistema endócrino, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), e seus metabólitos envolvendo metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), vitaminas essenciais, ácidos biliares secundários, aminoácidos de cadeia ramificada e peptidoglicanos (Cryan *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2019; Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Em ambas as vias de comunicação entre o intestino e o cérebro, a barreira hematoencefálica funciona como um bloqueio contra a entrada de patógenos derivados do sangue no SNC (Kesika et al., 2021). Normalmente, A β solúvel é transportado pelo receptor para produtos de glicação avançada do sangue para o cérebro e é eliminado por receptores de

lipoproteínas de baixa densidade. Já na DA, a quebra da barreira hematoencefálica é provocada pela ApoE, o principal fator de risco genético para a DA de início tardio (Kesika et al., 2021).

Além disso, em idosos, as células intestinais já são normalmente mais permeáveis, e há alteração na composição da microbiota com aumento de bactérias pró-inflamatórias, as bactérias e seus metabólitos podem atravessar o intestino permeável e então ativar os TLRs no epitélio e macrófagos, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias (Lin *et al.*, 2019), o que induz inflamação sistêmica gerando maior permeabilidade do trato gastrointestinal, o que prejudica a função da BHE, e conseqüentemente causa neuroinflamação, lesão neuronal e morte (Kesika *et al.*, 2021).

Figura 9. Interação intestino cérebro.



Fonte: Lin, 2019. Adaptado

3.4 MODULAÇÃO INTESTINAL

Nos últimos anos cresceu o número de evidências sobre a relação entre a microbiota intestinal e transtornos neurológicos e psiquiátricos (Gualtieri *et al.*, 2020). O atual estilo de vida está associado a diversas doenças e, juntos podem predispor um desequilíbrio da microbiota intestinal natural do ser humano, por isso faz-se necessária a suplementação de probióticos para recolonizar o intestino e assim estabilizar a composição da microbiota restaurando a função fisiológica (Stavropoulou e Bezirtzoglou, 2020; Wilkins e Sequoia, 2017).

Os probióticos tem sua ação, principalmente, 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 (Liu, Alookaran e Rhoads, 2018) e são capazes de modular a microbiota intestinal melhorando os sintomas da DA (Dasriya *et al.*, 2022).

Dentre os mecanismos de ação dos probióticos, se destacam, a restauração da estabilidade ou recuperação da composição da microbiota comensal, com o aumento de bactérias benéficas, como as bifidobactérias, enquanto impedem o crescimento e a multiplicação de patógenos oportunistas através da expulsão completa ou produção de antimicrobianos, além da regulação do peristaltismo intestinal, modulação da resposta imunológica, produção de ácidos orgânicos e bacteriocinas, modulação da expressão de genes do hospedeiro (Dimidi *et al.*, 2017; Dasriya *et al.*, 2022).

Atualmente, se reconhece a importância de se manter a microbiota intestinal saudável, algo imprescindível na manutenção da saúde, por isso, a modulação da microbiota com o uso de probióticos é cada vez mais respaldada como um possível agente de prevenção e tratamento de diversas patologias (Manor *et al.*, 2020).

3.5 PROBIÓTICOS NA SAÚDE MENTAL E NA DOENÇA DE ALZHEIMER

3.5.1 Probióticos

Os probióticos, são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (Hill *et al.*, 2014). Essa é a definição atualmente revisada e aceita, porém, a prática da utilização de probióticos já se faz há muitos anos.

De acordo com as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, há mais de um século, Elie Metchnikoff (cientista russo, prêmio Nobel e professor do Instituto

Pasteur em Paris) demonstrou que as bactérias ácido-láticas eram capazes de conferir benefícios à saúde e longevidade. Com isso, ele inferiu que poderia eliminar a “autointoxicação intestinal” e o envelhecimento resultante fazendo alterações na microbiota intestinal substituindo os micróbios proteolíticos a partir da utilização de micróbios benéficos. Então, ele criou uma dieta com leite fermentado com a bactéria que denominou de “bacilo búlgaro”. Este conceito passou por evoluções e as desordens intestinais continuaram sendo tratadas repetidamente com bactérias não patogênicas viáveis para mudar ou substituir a microbiota intestinal (Guarner *et al.*, 2017).

Os primeiros experimentos com probióticos tinham finalidade de combater diarreia. O cientista Henry Tissier, isolou pela primeira vez *Bifidobacterium* de um lactente amamentado com leite materno e ofertou aos lactentes que sofriam de diarreia, já o Dr. Minoru Shirota isolou a cepa *Shirota* de *Lactobacillus casei*, também para combater os surtos de diarreia no Japão. A hipótese era que essas bactérias deslocariam as bactérias proteolíticas que provocavam a desordem (Guarner *et al.*, 2017).

As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais conhecidas e amplamente utilizadas, mas a levedura *Saccharomyces boulardii* e algumas espécies de *E. coli* e *Bacillus* vêm ganhando respaldo para uso com finalidade probiótica (Guarner *et al.*, 2017).

Atualmente, são reconhecidos os seguintes probióticos: *Bifidobacterium* das espécies *teenis*, *animalis*, *bifidum*, *brevee longum* e *Lactobacillus* das cepas *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* e *salivarius* quando entregues em alimentos ou suplementos em um nível de 1×10^9 unidades formadoras de colônias (UFC) por porção (Hill *et al.*, 2014).

Para uso alimentar, esses microrganismos precisam ser viáveis para proliferação no intestino, após passarem pelo trato digestivo resistindo ao suco gástrico e à exposição à bile. No intestino se fixam e inibem o crescimento de microrganismos patogênicos através da produção de ácidos láctico e acético que reduzem o pH intestinal (Islam, 2016).

Já são bastante reconhecidos os efeitos benéficos na dor abdominal global, escores de inchaço e flatulência, adicionalmente os probióticos estão sendo visados para tratamentos além do trato gastrointestinal (Morrow e Wischmeyer, 2017; Markowiak e Sli, 2017).

3.5.2 Psicobióticos

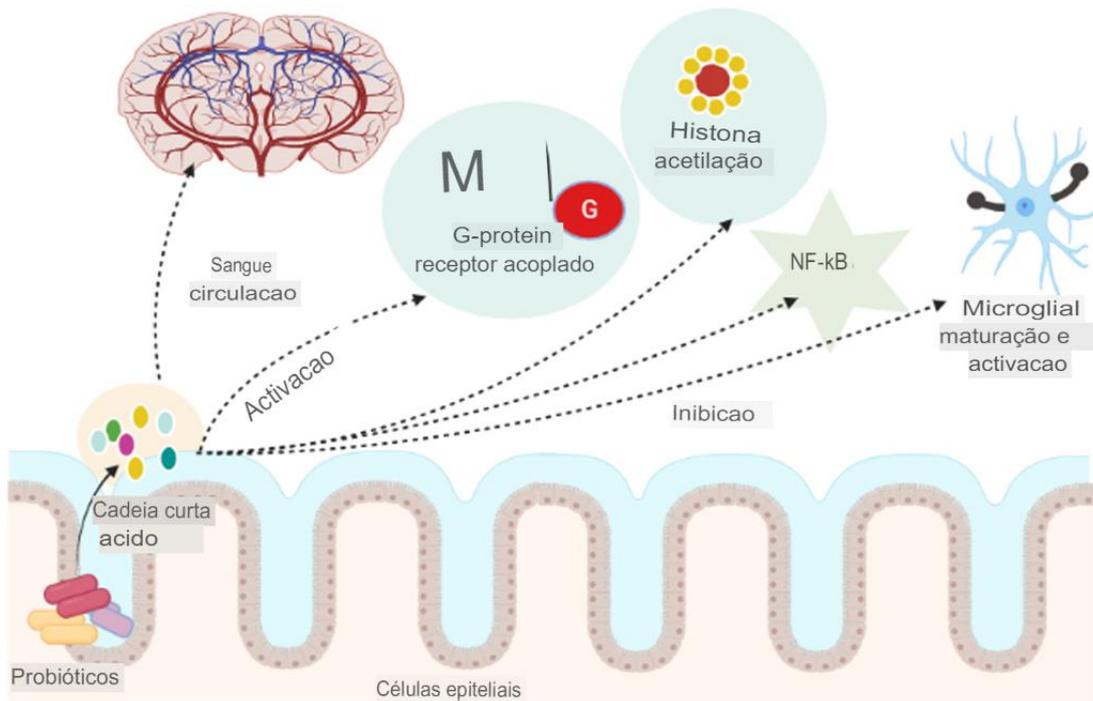
Como mencionado anteriormente, os efeitos dos probióticos já são extensamente descritos em distúrbios intestinais, contudo, sob influência dos estudos que compreendendo o eixo intestino-cérebro, passou-se a investigar a influência que os probióticos têm sobre o SNC (Gualtieri *et al.*, 2020).

Sendo assim, há um novo conceito emergente chamado “psicobióticos”, definido como um grupo de probióticos que agem no SNC através do eixo intestino-cérebro por meio das vias imunológicas, humorais, neurais e metabólicas (Cheng, L. H. *et al.*, 2019).

O que distingue os psicobióticos dos demais probióticos é, especificamente, a competência de produzir ou estimular a produção de neurotransmissores, AGCC, hormônios neuroendócrinos e citocinas anti-inflamatórias (Figura 10), podendo demonstrar efeitos desde a mudança de humor e suavização do estresse até atuação adjuvante no tratamento terapêutico para vários distúrbios do neurodesenvolvimento e neurodegenerativos (Sharma *et al.*, 2021).

O que torna os psicobióticos ainda mais interessante, do ponto de vista clínico e científico é que eles, potencialmente, não oferecem os efeitos colaterais que ocorrem com tratamentos convencionais (Liu, Walsh e Sheehan, 2020).

Figura 10. Modulação das funções do sistema nervoso central por meio dos probióticos.



Fonte: Dasriya *et al.*, 2022, adaptado.

3.5.3 Probióticos em saúde mental

Sabendo o que são probióticos e psicobióticos e, a interação entre intestino e cérebro, entende-se o motivo da utilização desses microrganismos visando saúde mental. Pesquisas recentes indicam que a disbiose microbiana favorece o desenvolvimento de doenças como depressão, ansiedade, doença de Parkinson, DA e esclerose múltipla (Quigley, 2017; Westfall *et al.*, 2017).

Estudos confirmam potencial terapêutico dos probióticos no tratamento da depressão (Cepeda, Katz e Blacketer, 2017; Huang, Wang e Hu, 2016; Jiang *et al.*, 2017), efeitos psicotrópicos dos probióticos para prevenção e tratamento da ansiedade (Reis, Ilardi e Punt, 2018), no tratamento da doença de Parkinson (Fang, 2019; Lange *et al.*, 2019) e na DA (Akbari *et al.*, 2016; Kobayashi, Kinoshita, *et al.*, 2019; Leblhuber, F *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2021).

Os principais benefícios atribuídos ao uso de probióticos são efeitos antimicrobianos, aumento da integridade da barreira mucosa e imunomodulação do hospedeiro (Abraham *et al.*, 2019; Akbari *et al.*, 2016). Contudo, um estudo demonstrou que os probióticos foram capazes de melhorar as alterações morfológicas como redução no peso cerebral, declínio de áreas corticais, encolhimento e dano cerebral geral em camundongos transgênicos com DA, isso porque levou a uma diminuição significativa de A β no cérebro e do número e tamanho das placas amilóides (Bonfili *et al.*, 2018).

Além disso, os probióticos exercem função importante na síntese de AGCC na DA e esses agem como ligantes endógenos para o receptor acoplado à proteína G (GPCRs) nomeadamente por meio do receptor de ácidos graxos livres e modifica a expressão gênica evitando as histonas de acetilases (Goyal, Ali e Singh, 2021).

Os probióticos produzem metabólitos como AGCC, ácido lático, ácido acético, compostos antimicrobianos e neurotransmissores. Os AGCC interferem na agregação A β além de modular as vias de sinalização, abrangendo os receptores acoplados a proteína G. Esses mecanismos reduzem a neuroinflamação, o desenvolvimento de placas β -amilóides, além de modular os receptores suprimidos (Seo e Holtzman, 2020).

Ainda, os neurotransmissores produzidos pelos probióticos diminuem as placas A β no cérebro e conseqüentemente melhoram a atividade cognitiva. Um outro mecanismo de ação dos probióticos é a ativação do gene antioxidante deprimido, o que ameniza o estresse oxidativo (Bonfili *et al.*, 2018). Assim sendo, a suplementação de probióticos pode melhorar a DA modulando a saúde mental através da modulação intestinal (Dasriya *et al.*, 2022).

3.5.4 Probióticos na Doença de Alzheimer

Atualmente, muitos estudos estão testando a eficácia terapêutica dos probióticos na doença de Alzheimer, porém ainda há poucas intervenções em humanos, mas, ensaios realizados *in vitro* ou em animais corroboram as evidências. Contudo, esses estudos já existentes indicam um importante potencial terapêutico dos probióticos na DA.

3.5.4.1 Estudos em humanos

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo com 60 pacientes demonstrou que a suplementação com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* por 12 semanas, foi eficaz na melhora significativa no MMSE, na proteína C-reativa, entre outros efeitos positivos (Akbari *et al.*, 2016).

Um outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou 121 pacientes idosos com queixas de memória, por 12 semanas, o grupo que recebeu *Bifidobacterium breve* A1 obteve maior pontuação na subescala “memória imediata” de Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico (RBANS) e pontuação total MMSE (Kobayashi, Kuhara, *et al.*, 2019).

Adicionalmente um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo e multicêntrico avaliou 63 participantes por 12 semanas, o grupo tratado com *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* BORI em óleo de soja, apresentou alterações na composição microbiana do intestino, sendo a principal delas a redução de bactérias que causam inflamação, incluindo *Eubacterium*, *Allisonella* e *Prevotellaceae*. Além disso, apresentaram um aumento significativo do nível sérico de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) ($p < 0,05$), no teste de flexibilidade mental e pontuação de estresse do que o grupo placebo ($p < 0,05$) (KIM *et al.* 2021).

3.5.4.2 Estudos em animais

Um estudo em animais demonstrou que a administração de probióticos *SLAB51* com *Streptococcus*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, em ratos, promoveu melhora no metabolismo da glicose e, conseqüentemente a redução da formação de produtos de glicação avançada,

substâncias que fazem parte da agregação e acumulação de beta-amiloides, fundamentais na gênese da DA (Bonfili *et al.*, 2020).

Um outro estudo utilizou ratos em seus experimentos, onde induziram a DA em um grupo, com injeção de A β 1-42, e depois ofertaram probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *Bifidobacterium lactis* e *B. longum*) por 8 semanas. Esse grupo melhorou, expressivamente, a memória espacial e os biomarcadores de estresse oxidativo, demonstrando que os probióticos exercem melhora na DA, modificando a microbiota (Athari Nik Azm *et al.*, 2018).

Kobayashi e colaboradores realizaram um estudo em animais com DA induzida, depois os camundongos receberam *Bifidobacterium breve AI*, os resultados demonstraram que essa suplementação foi capaz de melhorar o comportamento induzido e o declínio da memória, além de diminuir a expressão de genes imunorreativos e genes relacionados à inflamação do hipocampo, evidenciando potencial terapêutico dos probióticos no comprometimento cognitivo (Kobayashi *et al.*, 2017).

3.5.4.3 Cepas mais utilizadas / doses

Como ainda há poucos estudos, ainda não dá para dizer qual cepa é, predominante, utilizada, sugerindo que talvez ainda não haja um direcionamento na especificidade, contudo, dentre o gênero *Lactobacillus*, as cepas usadas nos estudos foram *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. fermentum*. Já do gênero *Bifidobacterium*, as cepas estudadas foram *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve AI* e *Bifidobacterium longum*. As doses administradas variaram entre $2,0 \times 10^9$ e $2,0 \times 10^{10}$ UFC.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA tem se mostrado um grande problema de saúde pública e necessita de intervenções para combatê-la, contudo, ainda não existe cura ou prevenção. De todo modo, alterações no estilo de vida e na alimentação podem ser benéficas para microbiota e conseqüentemente uma microbiota saudável pode influenciar na proteção neurocognitiva, através da comunicação bidirecional com o sistema nervoso central.

O eixo intestino-cérebro, desempenha um papel importante na manutenção do bom funcionamento do cérebro, portanto, disbiose da microbiota intestinal e as condições patológicas da DA podem ser moduladas pela administração de probióticos.

Apesar de ter medicamentos aprovados para o tratamento da DA, seus efeitos colaterais atrapalham a aceitabilidade terapêutica. Deste modo, estratégias como os probióticos são vistas como possíveis alternativas à terapia medicamentosa, ou pelo menos coadjuvante a elas, reduzindo os efeitos indesejados.

As cepas probióticas testadas mostraram efeitos benéficos no tratamento da DA, melhorando funções cognitivo-comportamentais e biomarcadores. Contudo, ensaios clínicos com cepas probióticas isoladas ou associadas, no tratamento da DA, ainda são escassos. Por isso, é importante a realização de estudos pré-clínicos e clínicos robustos, com o intuito de ampliar o conhecimento e aplicação clínica destes adjuvantes.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, D. *et al.* Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. **Experimental gerontology**, v. 115, p. 122–131, jan. 2019.
- AHMAD, M. H.; FATIMA, M.; MONDAL, A. C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 59, p. 6–11, 2019.
- AISEN, P. S. *et al.* On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2017.
- AKBARI, E. *et al.* Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, p. 256, 2016.
- ARMSTRONG, R. A. Risk factors for Alzheimer's disease. **Folia Neuropathologica**, v. 57, n. 2, p. 87–105, 2019.
- ATHARI NIK AZM, S. *et al.* Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in beta-amyloid (1-42) injected rats. **APPLIED PHYSIOLOGY NUTRITION AND METABOLISM**, v. 43, n. 7, p. 718–726, jul. 2018.
- ATRI, A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 263–293, 2019.
- BEJANIN, A. *et al.* Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 140, n. 12, p. 3286–3300, 2017.
- BERMUDEZ-BRITO, M. *et al.* Probiotic mechanisms of action. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 160–174, 2012.
- BIAGI, E. *et al.* Gut Microbiota and Extreme Longevity. **Current Biology**, v. 26, n. 11, p. 1480–1485, 2016.
- BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. **Journal of Internal Medicine**, v. 284, n. 6, p. 643–663, 2018.
- BONFILI, L. *et al.* Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 2426, maio 2017.
- _____. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. **Molecular neurobiology**, v. 55, n. 10, p. 7987–8000, out. 2018.

- _____. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, v. 87, p. 35–43, mar. 2020.
- BOSTANCIKLIÖĞLU, M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. **Journal of applied microbiology**, v. 127, n. 4, p. 954–967, out. 2019.
- Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. **JOURNAL OF NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY**, v. 25, n. 1, p. 48–60, jan. 2019b.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos 2022**. [s.l.: s.n.].
- BUFFINGTON, S. A. *et al.* Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. **Cell**, v. 165, n. 7, p. 1762–1775, 2016.
- BULGART, H. R. *et al.* Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. **Molecular Neurodegeneration**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2020.
- CATTANEO, A. *et al.* Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. **Neurobiology of Aging**, v. 49, p. 60–68, 2017.
- _____. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. **Neurobiology of Aging**, v. 49, p. 60–68, 2017b.
- CEPEDA, M. S.; KATZ, E. G.; BLACKETER, C. Microbiome-gut-brain axis: Probiotics and their association with depression. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 29, n. 1, p. 39–44, 2017.
- CERQUERA-JARAMILLO, M. A. *et al.* Visual features in Alzheimer's disease: From basic mechanisms to clinical overview. **Neural Plasticity**, v. 2018, 2018.
- CHENG, L.-H. *et al.* Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **Journal of food and drug analysis**, v. 27, n. 3, p. 632–648, jul. 2019.
- CHENG, L. H. *et al.* Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 27, n. 3, p. 632–648, 2019.
- CHONG, H. X. *et al.* Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Beneficial Microbes**, v. 10, n. 4, p. 355–373, 2019.
- CROUS-BOU, M. *et al.* Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2017.

- CRYAN, J. F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019.
- CUI, B. *et al.* Effects of chronic noise exposure on the microbiome-gut-brain axis in senescence-accelerated prone mice: Implications for Alzheimer’s disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 1–15, 2018.
- CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. Treatment Combinations for Alzheimer’s Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 67, n. 3, p. 779–794, 2019.
- DASRIYA, V. L. *et al.* Etiology and management of Alzheimer’s disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. **JOURNAL OF FOOD BIOCHEMISTRY**, v. 46, n. 1, 2022.
- DENVER, P.; MCCLEAN, P. L. Distinguishing normal brain aging from the development of Alzheimer’s disease: Inflammation, insulin signaling and cognition. **Neural Regeneration Research**, v. 13, n. 10, p. 1719–1730, 2018.
- DIMIDI, E. *et al.* Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 3, p. 484–494, 2017.
- DOMINY, S. S. *et al.* Porphyromonas gingivalis in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science Advances**, v. 5, n. 1, p. 1–22, 2019.
- ERATNE, D. *et al.* Alzheimer’s disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Australasian Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 347–357, 2018.
- FANG, P. *et al.* The Microbiome as a Modifier of Neurodegenerative Disease Risk. **Cell Host and Microbe**, v. 28, n. 2, p. 201–222, 2020.
- FANG, X. Microbial treatment: the potential application for Parkinson’s disease. **Neurological Sciences**, v. 40, n. 1, p. 51–58, 2019.
- FANG, Y. *et al.* Evaluation of hippocampal volume and serum brain-derived neurotrophic factor as potential diagnostic markers of conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer disease A STROBE-compliant article. **Medicine (United States)**, v. 98, n. 30, 2019.
- FLINT, H. J. *et al.* Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 760, n. December 2013, p. 13–22, 2014.
- FRANCAVILLA, R. *et al.* Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients with Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. **Journal of Clinical Gastroenterology**,

v. 53, n. 3, p. E117–E125, 1 mar. 2019.

FRANCESCHI, F. *et al.* Microbes and Alzheimer' disease: H. pylori and GUT microbiota. **EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES**, v. 23, n. 1, p. 426–430, 2019.

FRÖHLICH, E. E. *et al.* Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 56, p. 140–155, 2016.

FULOP, T. *et al.* Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. July, p. 1–11, 2018.

GAO, K. *et al.* Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets. **Journal of Neurochemistry**, v. 146, n. 3, p. 219–234, 2018.

GENTILE, C. L.; WEIR, T. L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. **Science**, v. 362, n. 6416, p. 776–780, 2018.

GÓMEZ EGUÍLAZ, M. *et al.* El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. **Revista de Neurología**, v. 68, n. 03, p. 111, 2019.

GOYAL, D.; ALI, S. A.; SINGH, R. K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 106, p. 110112, mar. 2021.

GUALTIERI, P. *et al.* Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 β Gene: A randomized, placebo-controlled clinical trial. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, 2020.

GUARNER, F. *et al.* Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation**, p. 35, 2017.

GUILARTE, T. R. TSPO in diverse CNS pathologies and psychiatric disease: A critical review and a way forward. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 194, p. 44–58, 2019.

GUO, L. *et al.* Effects of gut microbiota and probiotics on Alzheimer's disease. **Translational Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. 573–580, 2021.

Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 168, p. 147–181, 2019.

HAZEN, J. *et al.* The Association between Circulating Inflammatory Markers and the Progression of Alzheimer Disease in Norwegian Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 34, n. 1, p. 47–53,

2020.

HELLWIG, K. *et al.* Neurogranin and YKL-40: Independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 7, n. 1, p. 4–11, 2015.

HILL, C. *et al.* Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 2014.

HOPP, S. C. *et al.* The role of microglia in processing and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 1–15, 2018.

HUANG, R.; WANG, K.; HU, J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v. 8, n. 8, 2016.

HUANG, W. J.; ZHANG, X.; CHEN, W. W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (review). **Biomedical Reports**, v. 4, n. 5, p. 519–522, 2016.

IBGE. **Projeções da população : Brasil e unidades da Federação, revisão 2018**. [s.l: s.n.]. v. 40

ISLAM, S. U. Clinical Uses of Probiotics. **Medicine**, v. 95, n. 5, p. e2658, 2016.

JIANG, C. *et al.* The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 58, n. 1, p. 1–15, 2017.

KESIKA, P. *et al.* Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. **Life Sciences**, v. 264, 2021.

KESTER, M. I. *et al.* Cerebrospinal fluid VILIP-1 and YKL-40, candidate biomarkers to diagnose, predict and monitor Alzheimer's disease in a memory clinic cohort. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2015.

KIM, C.-S. *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. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 76, n. 1, p. 32–40, jan. 2021.

KIM, J.; KIM, Y.-K. Inflammatory Biomarkers in AD: Implications for Diagnosis. **Current Alzheimer Research**, v. 17, n. 11, p. 962–971, 2020.

KOBAYASHI, Y. *et al.* Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 13510, out. 2017.

KOBAYASHI, Y.; KINOSHITA, T.; *et al.* Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label,

- Single-Arm Study. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 6, n. 1, p. 70–75, 2019.
- KOBAYASHI, Y.; KUHARA, T.; *et al.* Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Beneficial microbes**, v. 10, n. 5, p. 511–520, maio 2019.
- KÖHLER, C. *et al.* The Gut-Brain Axis, Including the Microbiome, Leaky Gut and Bacterial Translocation: Mechanisms and Pathophysiological Role in Alzheimer's Disease. **Current pharmaceutical design**, v. 22, n. 40, p. 6152–6166, 23 set. 2016.
- KOWALSKI, K; MULAK, A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. **JOURNAL OF NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY**, v. 25, n. 1, p. 48–60, 2019.
- KOWALSKI, KAROL; MULAK, A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 25, n. 1, p. 48–60, jan. 2019a.
- KREISL, W. C.; HENTER, I. D.; INNIS, R. B. **Imaging Translocator Protein as a Biomarker of Neuroinflammation in Dementia**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. v. 82
- LANGE, K. W. *et al.* Diet and medical foods in Parkinson's disease. **Food Science and Human Wellness**, v. 8, n. 2, p. 83–95, 2019.
- LEBLHUBER, F *et al.* Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. **CURRENT ALZHEIMER RESEARCH**, v. 15, n. 12, p. 1106–1113, 2018.
- LEBLHUBER, FRIEDRICH *et al.* Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. **Current Alzheimer research**, v. 15, n. 12, p. 1106–1113, 2018.
- LEKCHAND DASRIYA, V. *et al.* Etiology and management of Alzheimer's disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. **JOURNAL OF FOOD BIOCHEMISTRY**, v. 46, n. 1, 2022.
- LI, Z. *et al.* Gut microbiota regulate cognitive deficits and amyloid deposition in a model of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 155, n. 4, p. 448–461, 2020.
- LIN, C. *et al.* Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 17, n. October, p. 1309–1317, 2019.
- LIN, L.; ZHANG, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. **BMC Immunology**, v. 18, n. 1, p. 1–25, 2017.
- LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. v. 02915, p. 13–23, 2020.

- LIU, Y.; ALOOKARAN, J. J.; RHOADS, J. M. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders. **Nutrients**, v. 10, n. 10, 2018.
- LU, G. *et al.* Complement factor H levels are decreased and correlated with serum C-reactive protein in late-onset Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, n. 2, p. 76–80, 2020.
- LUKIW, W. J. *et al.* Facilitation of Gastrointestinal (GI) Tract Microbiome-Derived Lipopolysaccharide (LPS) Entry Into Human Neurons by Amyloid Beta-42 (A β 42) Peptide. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, 2019.
- MA, Q. *et al.* Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019.
- MA, R. HONG *et al.* Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. **Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science**, v. 37, n. 3, p. 307–312, 2017.
- MAHMOUDI ANDEHKORDI, S. *et al.* Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease—An emerging role for gut microbiome. **Alzheimer's and Dementia**, v. 15, n. 1, p. 76–92, 2019.
- MANOR, O. *et al.* Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2020.
- MARKOWIAK, P.; SLI, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, 2017.
- MCKHANN, G. the diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 263–269, 2012.
- MENGHANI, Y. R. *et al.* A Review: Pharmacological and herbal remedies in The Management of Neurodegenerative disorder (Alzheimer's). **International Journal of Pharmacognosy and Life Science**, v. 2, n. 1, p. 18–27, 2021.
- MICHEL, R. *et al.* La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). **Revista Sanid Milit Mex**, v. 71(5), p. 443–448, 2017.
- MINAYO, M. DE S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: An alternative therapy? **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4087–4099, 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Jurnal Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Malang**, v. 4, n. 1, p. 724–732, 2017.
- MORROW, L. E.; WISCHMEYER, P. Blurred Lines: Dysbiosis and Probiotics in the ICU.

Chest, v. 151, n. 2, p. 492–499, 2017.

NG, A. *et al.* IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.

NISHIDA, A. *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 1, 2018.

OLAZO MÁRQUEZ, N. Efectos del uso de prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer. **Actual. nutr**, v. 21, n. 2, p. 65–70, 2020.

OMS. **Relatório mundial de envelhecimento e saúde**News.Ge. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_por.pdf?sequence=6>.

OTTOMAN, N. *et al.* **The function of our microbiota: who is out there and what do they do?**Frontiers in cellular and infection microbiologyFrontiers Media SA, , 2012. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC3417542/](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00001)>. Acesso em: 19 jun. 2021

OZBEN, T.; OZBEN, S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. **Clinical Biochemistry**, v. 72, n. February, p. 87–89, 2019.

PALMELA, C. *et al.* Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 67, n. 3, p. 574–587, 2018.

PANZA, F. *et al.* A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 2, p. 73–88, 2019.

PEARSON, J. A.; WONG, F. S.; WEN, L. Crosstalk between circadian rhythms and the microbiota. **Immunology**, v. 161, n. 4, p. 278–290, 2020.

PENKE, B.; BOGÁR, F.; F L, L. β -amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: A comprehensive view. **Molecules**, v. 22, n. 10, 2017.

PICCIO, L. *et al.* Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 925–933, 2016.

PINTO, R. DEL; FERRI, C. Inflammation-accelerated senescence and the cardiovascular system: Mechanisms and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, 2018.

PRINCE, M. *et al.* Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 8, n. 1, 2016.

QUIGLEY, E. M. M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 17, n. 12, p. 94, out. 2017.

REIS, D. J.; ILARDI, S. S.; PUNT, S. E. W. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–

25, 2018.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 1 jan. 2019.

ROMERO-GÓMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; TRENELL, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. **Journal of Hepatology**, v. 67, n. 4, p. 829–846, 2017.

RUTSCH, A.; KANTSJÖ, J. B.; RONCHI, F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. December, p. 1–24, 2020.

SALMOND, S.; BENNETT, M. J. **Systematic review of qualitative evidence**. Aromataris E, Munn Z (Editors) . JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>: [s.n.].

SCHELLENBERG, G. D; H. A.; NAJ, A. C. HHS Public Access. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 10, p. 139–148, 2017.

SCHELTENS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 388, n. 10043, p. 505–517, 2016.

SEBASTIÁN-DOMINGO, J. J.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, C. From the intestinal flora to the microbiome. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, v. 110, n. 1, p. 51–56, 2018.

SEO, D. O.; HOLTZMAN, D. M. Gut microbiota: From the forgotten organ to a potential key player in the pathology of Alzheimer's disease. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 75, n. 7, p. 1232–1241, 2020.

SHARMA, N. *et al.* Loss of biliverdin reductase-A favors Tau hyper-phosphorylation in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 125, n. February, p. 176–189, 2019.

SHARMA, P. *et al.* Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 174, n. December 2018, p. 53–89, 2019.

SHARMA, R. *et al.* Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. **Current Microbiology**, v. 78, n. 2, p. 449–463, 2021.

SHARON, G. *et al.* The Central Nervous System and the Gut Microbiome. **Cell**, v. 167, n. 4, p. 915–932, 2016.

SILVA, M.V.F.; LOURES, C.M.G.; ALVES, L.C.V.; SOUZA, L.C.; BORGES.K.B.G.; CARVALHO, M. G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, n. 33, p. 1–11, 2019.

SIMUNKOVA, M. *et al.* Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 9, p. 2491–2513, 2019.

- SOCHOCKA, M. *et al.* The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 3, p. 1841–1851, 2019.
- STAVROPOULOU, E.; BEZIRTZOGLU, E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. September, p. 1–20, 2020.
- TAMTAJI, O. R. *et al.* Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 2569–2575, 2019.
- TICINESI, A. *et al.* Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1497–1511, 2018.
- TUMMINIA, A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, 2018.
- VOGT, N. M. *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.
- WANG, H. X.; WANG, Y. P. Gut microbiota-brain axis. **Chinese Medical Journal**, v. 129, n. 19, p. 2373–2380, 2016.
- WESTFALL, S. *et al.* Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 74, n. 20, p. 3769–3787, out. 2017.
- WILKINS, T.; SEQUOIA, J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. **American family physician**, v. 96, n. 3, p. 170–178, 2017.
- WOUW, M. VAN DE *et al.* Monocyte mobilisation, microbiota & mental illness. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 81, p. 74–91, 2019.
- YIANNOPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S. G. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 12, p. 117957352090739, 2020.
- ZENG, H. *et al.* Nanomaterials toward the treatment of Alzheimer's disease: Recent advances and future trends. **Chinese Chemical Letters**, v. 32, n. 6, p. 1857–1868, 2021.
- ZETTERBERG, H.; ROHRER, J. D.; SCHOTT, J. M. **Cerebrospinal fluid in the dementias**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. v. 146
- ZHUANG, Z. Q. *et al.* Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 63, n. 4, p. 1337–1346, 2018.

WEINER, Michael W. *et al.* 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. **Alzheimer's & Dementia**, vol. 11, no. 6, p. e1–e120, Jun. 2015. DOI 10.1016/j.jalz.2014.11.001.

Capítulo II

Manuscrito: Benefits of probiotic therapy for patients with Alzheimer's disease: a scoping review

Benefits of probiotic therapy for patients with Alzheimer's disease: a scoping review

Tamires do Reis Santos Pereira¹, Suelen Neris Almeida Viana¹, Caroline Tianeze de Castro², Janaína de Carvalho Alves³, Lucio Henrique Sousa Pinheiro⁴, Mariana Nougalli Roselino^{*5}

¹ *Postgraduate Program in Food Science, Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia. Rua Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115, Brasil*

² *Postgraduate Program in Collective Health, Institute of Collective Health, Federal University of Bahia. Rua Basílio da Gama, s/n - Canela, Salvador - BA, 40110-040, Brasil*

³ *Graduate Program in Biotechnology, Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia. Rua Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115, Brasil*

⁴ *Postgraduate Program in Oncology, Faculty of Medicine, University of São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo, 455 - Cerqueira César, São Paulo – SP, CEP: 01246903, Brasil.*

⁵ *Laboratory of Studies in Food Microbiology, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia. Rua Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115, Brasil*

<i>Periódico a ser submetido (1ª submissão):</i>	<i>Clinical Gerontologist 15452301</i>
<i>Maior percentil (Scopus):</i>	89%
<i>Periódico a ser submetido (2ª submissão):</i>	<i>International Journal of food science and nutrition 09637486</i>
<i>Maior percentil (Scopus):</i>	84%

***Corresponding author:** *Mariana Nougalli Roselino (Federal University of Bahia. Rua Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115, Brasil). Phone: ++55 71 992534890. E-mail: mari_roselino@ufba.br*

1 **Benefits of probiotic therapy for patients with Alzheimer's disease: a**
2 **scoping review**

3 **Abstract**

4 Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition,
5 and adjuvant treatment, such as the use of probiotics, has been promising,
6 considering the microbiota-gut-brain axis.

7 Objectives: This study aimed to evaluate the effect of probiotic
8 supplementation as an adjuvant in the therapy of patients with AD.

9 Methods: This is a scoping review, conducted by the Joanna Briggs Institute
10 method, where five databases were used to retrieve randomized clinical
11 trials and observational studies on oral probiotic supplementation by AD
12 patients.

13 Results: Of the 920 studies retrieved, 4 were eligible to compose this review,
14 in which 264 participants were included.

15 Conclusions: Adjuvant therapy with probiotics induced the interaction
16 between the intestinal microbiota and the central nervous system of patients
17 with AD although the low number of studies.

18 Clinical Implications: It can be highlighted the improvements in cognitive
19 and brain functioning, reduction of inflammatory markers, and alteration of
20 the qualitative composition of the intestinal microbial.

21 This review summarized all information available to date on probiotic
22 supplementation in AD and revealed that probiotics may be an alternative
23 adjuvant treatment, but there is a need for further studies with larger
24 population and longer follow-up.

25 **Keywords:** Dementia. Microbiota-gut-brain axis. Cognitive function.
26 *Lactobacillus. Bifidobacterium.*

27 **Introduction**

28 Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative pathological condition and its
29 main feature is short- and long-term memory loss, in addition to mood changes and
30 impaired autonomy. Brain alterations affect the neocortex, entorhinal area, hippocampus,
31 amygdaloid nucleus, basal nucleus, anterior thalamus, and some monoaminergic nuclei
32 of the brainstem (Bulgart et al., 2020).

33 As a multifactorial disease, AD is influenced by several factors, such as
34 cardiovascular risk, age, psychogenic diseases, and the intestinal microbiota (Guo et al.,
35 2021), and it has been studied in a comprehensive manner. Currently, it is known that the
36 gut microbiota communicates with the brain bidirectionally via the microbiota-gut-brain
37 axis through multiple pathways, including the immune system, vascular system, enteric
38 nervous system, and vagus nerve (Gómez-Eguílaz et al., 2019) (van de Wouw et al.,
39 2019).

40 Human intestinal microbiota is a complex ecosystem that plays essential roles in
41 maintaining homeostasis and promoting health (Francavilla et al., 2019). Probiotics, live
42 microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a benefit on the
43 health of the host (Hill et al., 2014), have been widely studied for the maintenance of a
44 healthy microbiota and their applicability in the treatment of various diseases.

45 With aging, the intestinal microbiota undergoes changes such as increased
46 intestinal permeability and bacterial translocation, in addition to changes in motility,
47 gastrointestinal secretions and dysbiosis, triggering changes in neuroendocrine cells and
48 immune system, which affects the release of neurotransmitters. In this sense, imbalance
49 in the gut microbiota can cause neuroinflammation, an important component in AD
50 (Olazo Márquez, 2020).

51 Due to the microbiota-gut-brain relationship, changes in the gut microbiota are
52 observed to have an effect on behavior, mood, stress response, psychological health and
53 the development of anxiety and depression disorders (Sebastián-Domingo & Sánchez-
54 Sánchez, 2018) (Michel et al., 2017). Studies on the use of probiotics in AD are recent
55 and scarce, but they demonstrate that probiotics are capable of modifying the intestinal
56 microbiota and can improve cognitive function through the expression of receptors that
57 can produce neurotransmitters and neuromodulators, as well as, the synthesis of Gamma-
58 Aminobutyric Acid. (GABA), norepinephrine, serotonin, dopamine, and acetylcholine
59 (Tamtaji et al., 2019).

60 Therefore, this study aimed to evaluate the effect of probiotic supplementation as
61 an adjuvant in the therapy of patients with AD.

62 **Methods**

63 This is a scoping review guided by the Joanna Briggs Institute (JBI) method
64 (Salmond & Bennett, 2021). The PCC (Population, Concept and Context) strategy was
65 used, in which the population is AD patients, the concept refers to the use of probiotics,
66 and the context refers to hospital and home environments. Thus, randomized clinical trials
67 with AD patients were included, in which oral supplementation with probiotics was used
68 as an intervention compared to the use of placebo or no exposure to probiotics. Outcomes

69 were evaluated by modulation of the microbiota-gut-brain axis, gut microbial
70 composition, cognitive function, and inflammatory markers.

71 In this perspective, the present study had as its guiding question: "What are the
72 effects of probiotic supplementation as an adjuvant treatment in the modulation of the
73 microbiota-gut-brain axis, reduction of memory deficit, composition of the intestinal
74 microbiota and quality of life in individuals with Alzheimer's disease?"

75 ***Information sources and search strategies***

76 Searches were performed in *PubMed*/MEDLINE, LILACS/BVS, SCOPUS, *Web*
77 *of Science* and EMBASE databases. For each database, a search strategy was set up using
78 specific descriptors for AD and probiotics, as described in Table 1.

79 [Table 1 here]

80 ***Eligibility criteria and selection of studies***

81 This review included clinical trials that addressed the use of probiotics in the
82 adjuvant treatment of Alzheimer's disease, encompassing the outcomes: modulation of
83 the microbiota-gut-brain axis, qualitative and quantitative composition of the gut
84 microbiota, cognitive and inflammatory function. No publication date or language limits
85 were applied. Exclusion criteria were: animal studies, studies that used co-
86 supplementation, review and/or case reports, non-oral interventions and studies that did
87 not assess the outcomes of interest.

88 Duplicate records were removed prior to abstract screening, first using Mendeley
89 software (https://www.mendeley.com/?interaction_required=true) and then using
90 Rayyan Qatar Computing software research Institute (Rayyan QCRI,
91 <https://www.rayyan.ai/>) for possible residual duplicates, in which four reviewers (TRSP,

92 SNAV, JCA and MNR) performed the screening of titles and abstracts of references
93 retrieved in the database searches. A fifth reviewer (CTC) resolved disagreements
94 between reviewers.

95 *Evaluation of studies and data extraction*

96 Two reviewers (TRSP, SNAV) screened the full texts of the studies identified as
97 potentially relevant. Disagreements between the two reviewers were resolved by a third
98 reviewer (MNR). A reviewer (TRSP) performed the extraction of the following data from
99 the included studies: authors, journal, year of publication, country, sample size, study
100 duration, measures used, inclusion and exclusion criteria, recruitment methods, primary
101 and secondary outcomes, intervention, study results, statistical analysis method, study
102 limitations, conclusions and adjustment variables, using *Microsoft Excel software*
103 (<https://products.office.com/>) to construct the extraction table.

104 **Results**

105 *Search and selection of studies*

106 The search in the databases retrieved a total of 920 studies. After removing the
107 duplicates, 471 articles remained for the title and abstract screening stage, of which 12
108 were selected for full reading. Eight articles were excluded for not meeting the eligibility
109 criteria, resulting in 4 articles eligible to compose this scoping review. The flowchart of
110 search and selection of studies is demonstrated in Figure 1.

111 [Figure 1 here].

112 *Characteristics of the included studies*

113 The studies that composed this scoping review were published between 2016 and
114 2021 and came from four countries: Japan, South Korea, Iran and Austria. All studies
115 were published in English, in different journals. Most studies were randomized clinical
116 trials (AKBARI *et al.* 2016; KOBAYASHI *et al.* 2019; KIM *et al.* 2021) and only one
117 was an exploratory intervention study (*Open label trial*) (LEBLHUBER *et al.* 2018). The
118 features of the studies are presented in more detail in Table 2.

119 In all, 264 participants were analyzed in the included studies, comprising patients
120 between 50 and 95 years old, with impaired cognitive function and AD. The sample sizes
121 ranged from 20 to 121 participants and the intervention took place in four or twelve
122 weeks. The most used probiotics were from the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*
123 with species variations and amounts of 10^9 and 10^{10} CFU/g.

124 Most of the articles investigated cognitive function through the Mini-Mental State
125 Examination (MMSE), Repeatable Battery for Neuropsychological Status Assessment
126 (RBANS), but oxidative stress and inflammation were also evaluated through other
127 markers, such as Malonaldehyde (MDA), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)
128 and other outcomes in some studies (Table 2).

129 [Table 2 here]

130 The inclusion criteria in the studies were: individuals with AD, residing in the
131 Welfare Organizations Golabchi (Kashan, Iran) and Sadeghyeh (Esfahan, Iran) between
132 December 2015 and February 2016 (AKBARI *et al.* 2016); patients with symptoms of
133 dementia according to ICD-10 F00.1 and diagnosis proven by magnetic resonance
134 tomography (MRT) (LEBLHUBER *et al.* 2018); adults and seniors aged 50-80 years -
135 MMSE score 22-27 (KOBAYASHI *et al.* 2019); and individuals over 65 years of age
136 from communities in Seoul and Seongnam in the Republic of Korea (KIM *et al.* 2021).

137 Most studies (AKBARI *et al.* 2016; KOBAYASHI *et al.* 2019; KIM *et al.* 2021)
138 reported the exclusion criteria adopted, with the exception of the study by LEBLHUBER
139 *et al.* (2018), namely: patients with metabolic disorders, chronic infections and/or other
140 clinically relevant disorders, with the exception of AD and consuming probiotic
141 supplements in the 6 weeks prior to the study; participants diagnosed with dementia;
142 current or history of psychiatric disorders, drug addiction, drug abuse, or alcoholism; diet
143 and exercise therapy under medical advice; history of severe liver or kidney, endocrine,
144 cardiovascular, gastrointestinal, pulmonary, hematological and metabolic diseases or
145 those who use medication or treatment of such diseases; history of major surgery
146 involving the gastrointestinal system; severe drug or food allergy; individuals who
147 participated in other clinical trials in the last month; irregular working hours, such as night
148 shifts; participants using antibiotics, anti-inflammatory drugs, gastrointestinal drugs in
149 the last 3 months; participants who did regular intake of probiotics in the last 3 months;
150 participants unable to live independently based on activities of daily living and
151 instrumental activities of daily living score.

152 In addition to the primary outcomes, the studies included as secondary outcomes:
153 anthropometric assessments measured at baseline and after the 12-week intervention,
154 biomarkers of oxidative stress, inflammation, and metabolic profiles through biochemical
155 parameters; immediate memory and healthy aging; gut microbial composition and
156 anthropometric assessments measured at each visit; and blood neuronal biochemical
157 marker (brain-derived neurotrophic factor).

158 **Discussion**

159 The present scoping review suggests an influence of adjuvant therapy with
160 probiotics on the interaction between the gut microbiota and the central nervous system

161 of AD patients, with improvements in cognitive and brain functioning, reduction of
162 inflammatory markers and alteration of the gut microbiota composition of these patients.

163 A double-blind randomized clinical trial evaluated 60 AD patients, randomly
164 assigned to an intervention group (n = 30), treated with milk containing *Lactobacillus*
165 *acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum*, and
166 control group (n = 30), for 12 weeks. After this period, patients treated with probiotics
167 showed significant improvement in the Mini-Mental State Exam (MMSE) compared to
168 patients in the control group. In addition, significant variations were observed in serum
169 high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance estimation-assessment homeostasis
170 model, beta cell function, serum triglycerides, and quantitative index of insulin sensitivity
171 verification in the probiotic group versus the control group (AKBARI *et al.*, 2016).
172 However, authors assessed AD patients' cognition based on the MMSE test alone, and
173 highlighted the importance of other cognitive criteria to confirm the relevance of probiotic
174 supplementation for cognition.

175 Similarly, a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluated
176 121 elderly patients with memory complaints, randomly divided into an intervention
177 group (n = 61) receiving *Bifidobacterium breve* A1 and a placebo group (n = 60) receiving
178 only corn starch for 12 weeks. In this study, authors verified the effect of the evaluated
179 probiotic therapy on maintenance of cognitive function, with higher scores on the
180 RBANS “immediate memory” subscale and MMSE total score in the probiotic group (
181 KOBAYASHI *et al.* 2019). Among the limitations of this study, the following stands out:
182 short intervention period, evaluation of inflammatory or imaging biomarkers only useful
183 to explore the therapeutic potential of *B. brief* A1 in AD and general dementia, and also
184 lack of beneficial effects of probiotic supplementation in the subgroup with high MMSE
185 scores.

186 Similarly, a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical
187 trial evaluated 63 participants randomized into a placebo group (n = 31) receiving 500
188 mg of soybean oil and a probiotic group (n = 32) treated with 1×10^9 CFU from
189 *Bifidobacterium bifidum* BGN4 and *Bifidobacterium longum* BORI in soybean oil for 12
190 weeks. This study showed changes in gut microbial composition in the group using
191 probiotics, the main one being the reduction of bacteria that cause inflammation,
192 including *Eubacterium*, *Allisonella* and *Prevotellaceae*. Furthermore, participants from
193 the probiotic group showed a significant increase in serum BDNF level ($p < 0.05$) in the
194 mental flexibility test and in the stress score than the placebo group ($p < 0.05$) (KIM *et*
195 *al.* 2021). The main limitations of this clinical trial are lack of direct evidence of
196 improvement in peripheral and brain inflammation due to probiotic consumption,
197 psychological assessments of mood state based on participants' self-report, and short
198 study duration to monitor improvements in outcomes.

199 In contrast, an exploratory intervention study (*Open label trial*) that evaluated 20
200 AD patients before and after 28 days of supplementation with a multispecies probiotic
201 containing *L. casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *L. acidophilus* W22, *B. lactis* W52, *L.*
202 *paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *B. lactis* W51, *B. bifido* W23, and *L. salivarius* W24,
203 did not observe any significant change in cognitive parameters after probiotic
204 supplementation. However, the authors observed a significant increase in serum
205 kynurenine levels ($p < 0.05$) after supplementation with probiotics, which points out to
206 the activation of immunological processes through these microorganisms (LEBLHUBER
207 *et al.* 2018). However, the limitations of this study should be highlighted, such as the lack
208 of placebo control characteristics of this type of intervention and the small sample size
209 that may have influenced the results obtained.

210 As in studies involving patients with AD, research with adults without
211 neurodegenerative diseases points to the role of probiotics in cognitive improvement.
212 Chong *et al.*, (2019) observed that the administration of *L. plantarum* DR7 results in
213 improvement of various cognitive and memory functions and in a reduction of pro-
214 inflammatory cytokines.

215 According to the knowledge available to date, it is known that the brain-gut axis
216 has a bidirectional communication between the central nervous system (CNS), enteric
217 nervous system (ENS) and the endocrine system, connecting the emotional and cognitive
218 centers from the brain to peripheral intestinal functions (Minayo et al., 2021). In addition,
219 recent research has shown that AD patients have a reduction in the number of
220 *Bifidobacterium* bacteria in the intestinal microbiota (Cheng et al., 2019). This may
221 contribute to the proliferation of pathogenic intestinal bacteria, such as *Escherichia coli*,
222 which in its tertiary form produces amyloid similar to neurons in the brain that can lead
223 to an immune response against neuronal amyloids, causing neuroinflammation (Kowalski
224 & Mulak, 2019). Therefore, it is assumed that the use of probiotics as an adjuvant therapy
225 in AD patients may lead to cognitive improvement in these patients. Based on this scoping
226 review, adjuvant probiotic therapy appears to be promising for AD patients,
227 demonstrating that the use of probiotics has the potential to contribute in improving
228 cognitive and brain functions, reducing inflammatory markers and altering the
229 composition of the gut microbiota. However, the number of studies on the subject is still
230 low.

231 Probiotic supplementation in the included studies mainly involved *Lactobacillus*
232 and *Bifidobacterium* species, which are the predominant microorganisms in the intestinal
233 microbiota and most used in clinical practice (Bermudez-Brito et al., 2012). Thus, it is

234 highlighted that other probiotic strains and their potential effects on AD are little explored
235 in the literature.

236 As strengths of the present review, there is a broad assessment of the scientific
237 evidence about the potential of using probiotics as an adjuvant in the therapy of patients
238 with AD, integrating all published studies available on the subject. In addition, the present
239 review was conducted with strict criteria, following the JBI's recommendations for scope
240 review.

241 An important limitation of this review is the low number of studies included. In
242 addition, the clinical characteristics of patients, strains of probiotic microorganisms and
243 their concentrations and frequency of use differed considerably between studies.
244 Therefore, there is no conclusive evidence about the contribution of probiotics to AD
245 patients and the results of the present study require a cautious interpretation. Finally, in
246 addition to the scarcity of studies on the subject, there is an absence of broader and more
247 robust studies, with longer observation times, evidencing the need to conduct studies,
248 especially observational, that evaluate the effect of the use of probiotics in long-term AD
249 patients, as clinical trials have limited follow-up time and populations.

250 **Conclusions**

251 People with AD represent a population group with particularities, especially
252 related to cognitive, physiological and immunological alterations. This review mapped
253 all the information available to date on probiotic supplementation under these conditions
254 and identified that the amount of research carried out on its effects is still scarce.
255 However, the analyzed studies discuss the benefits of this supplementation, suggesting a
256 promising activity in the use of probiotics as an adjuvant treatment in AD.

257 The use of probiotics may be an alternative adjunctive treatment in AD, but studies
258 with larger population and longer follow-up time are needed to better understand the
259 effects of this intervention and identify the best strains, dosages and administration time.

260

261 **Acknowledgments**

262 To the Graduate Program in Food Science, to the Faculty of Pharmacy, to the
263 funding agency, to the professors, to the entire staff of the food microbiology laboratory,
264 to colleagues from other institutions, who contributed in some way, we thank them for
265 their contributions on the realization of this work.

266 **Declaration of interest**

267 The authors declare no conflicts of interest. Funders had no role in study design,
268 data selection and extraction, data analysis, publication decision, or manuscript
269 preparation.

270 **Funding acknowledgement**

271 This work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education
272 Personnel (CAPES) under the subsidy process no. 88887.598560/2021-00) .

273 **References**

274 Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O.
275 R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on
276 Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized,
277 Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 256.
278 <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>

- 279 Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil,
280 A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*,
281 *61*(2), 160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>
- 282 Bulgart, H. R., Neczypor, E. W., Wold, L. E., & Mackos, A. R. (2020). Microbial
283 involvement in Alzheimer disease development and progression. *Molecular*
284 *Neurodegeneration*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00378-4>
- 285 Cheng, L.-H., Liu, Y.-W., Wu, C.-C., Wang, S., & Tsai, Y.-C. (2019). Psychobiotics in
286 mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of*
287 *Food and Drug Analysis*, *27*(3), 632–648.
288 <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- 289 Chong, H. X., Yusoff, N. A. A., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B.,
290 Yusoff, M. S. B., Wahid, N., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Ong, K. L., Park,
291 Y. H., & Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and
292 anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial*
293 *Microbes*, *10*(4), 355–373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
- 294 Francavilla, R., Piccolo, M., Francavilla, A., Polimeno, L., Semeraro, F., Cristofori, F.,
295 Castellaneta, S., Barone, M., Indrio, F., Gobbetti, M., & De Angelis, M. (2019).
296 Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in
297 Celiac Patients with Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind,
298 Placebo-controlled, Multicenter Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *53*(3),
299 E117–E125. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001023>
- 300 Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019).
301 The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Revista de Neurologia*,
302 *68*(3), 111–117. <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>

- 303 Guo, L., Xu, J., Du, Y., Wu, W., Nie, W., Zhang, D., Luo, Y., Lu, H., Lei, M., Xiao, S.,
304 & Liu, J. (2021). Effects of gut microbiota and probiotics on Alzheimer's disease.
305 *Translational Neuroscience*, 12(1), 573–580. [https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-](https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0203)
306 0203
- 307 Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L.,
308 Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014).
309 Expert consensus document: The international scientific association for probiotics
310 and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term
311 probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 506–514.
312 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- 313 Kim, C.-S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D.-M.
314 (2021). Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with
315 Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A
316 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals*
317 *of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 76(1), 32–40.
318 <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
- 319 Kobayashi, Y., Kuhara, T., Oki, M., & Xiao, J.-Z. (2019). Effects of Bifidobacterium
320 breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a
321 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial Microbes*, 10(5),
322 511–520. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>
- 323 Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease.
324 *JOURNAL OF NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY*, 25(1), 48–60.
325 <https://doi.org/10.5056/jnm18087>
- 326 Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2018). Probiotic

- 327 Supplementation in Patients with Alzheimer’s Dementia - An Explorative
328 Intervention Study. *CURRENT ALZHEIMER RESEARCH*, 15(12), 1106–1113.
329 <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>
- 330 Michel, R., Izeta, A., Torres, G., & Michel, A. C. (2017). La microbiota y el
331 microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de
332 Pandora). *Revista Sanid Milit Mex*, 71(5), 443–448.
333 <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2017/sm175g.pdf>
- 334 Minayo, M. de S., Miranda, I., & Telhado, R. S. (2021). A systematic review of the
335 effects of probiotics on depression and anxiety: An alternative therapy? *Ciencia e*
336 *Saude Coletiva*, 26(9), 4087–4099. [https://doi.org/10.1590/1413-](https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020)
337 81232021269.21342020
- 338 Olazo Márquez, N. (2020). Efectos del uso de prebióticos y probióticos en la
339 enfermedad de Alzheimer. *Actual. Nutr*, 21(2), 65–70.
340 http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_21/num_2/RSAN_21_2_65.pdf
- 341 Salmond, S., & Bennett, M. J. (2021). Systematic review of qualitative evidence. In
342 *Comprehensive Systematic Review for Advanced Practice Nursing, Third Edition*
343 (Issue April). <https://doi.org/10.1891/9780826152268.0012>
- 344 Sebastián-Domingo, J. J., & Sánchez-Sánchez, C. (2018). From the intestinal flora to
345 the microbiome. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51–56.
346 <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
- 347 Tamtaji, O. R., Heidari-soureshjani, R., Mirhosseini, N., Kouchaki, E., Bahmani, F.,
348 Aghadavod, E., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2019). Probiotic and
349 selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic
350 status in Alzheimer’s disease: A randomized, double-blind, controlled trial.

351 *Clinical Nutrition*, 38(6), 2569–2575. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.034>

352 van de Wouw, M., Boehme, M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Monocyte
 353 mobilisation, microbiota & mental illness. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 74–
 354 91. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.019>

355

356

357

358

359

360 Table 1 - Search strategies used for each research database. Salvador, BA, Brazil, April
 361 2022.

Database	Search strategy
PubMed /MEDLINE	(Alzheimer Disease OR Alzheimer's Dementia OR Alzheimer's Sclerosis OR Alzheimer's Syndrome OR Alzheimer's Disease* OR Alzheimer's-Type Dementia OR Familial Alzheimer's Disease) AND (Probiotic*)
LILLACS/BVS	(Alzheimer's Disease* OR Alzheimer's Dementia OR Alzheimer's Disease OR Alzheimer's Dementia * OR Alzheimer's Sclerosis OR Alzheimer's Syndrome OR Alzheimer's Type Dementia OR Alzheimer's Alzheimer's Disease * OR Enfermedad * OR Alzheimer 's Dementia OR Alzheimer's Dementia OR Alzheimer's Disease) AND (Probiotic* OR Probiotic *)
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (Alzheimer Disease OR Alzheimer Dementia OR Alzheimer Sclerosis OR Alzheimer Syndrome OR Alzheimer's Disease* OR Alzheimer-Type Dementia OR

	Familial Alzheimer's Disease) AND TITLE-ABS-KEY(Probiotic*))
Web of Science	(ALL = (Alzheimer Disease OR Alzheimer Dementia OR Alzheimer Sclerosis OR Alzheimer Syndrome OR Alzheimer's Disease* OR Alzheimer-Type Dementia OR Familial Alzheimer's Disease)) AND ALL=(Probiotic*)
BASE	'alzheimer disease'/exp AND 'probiotic agent'/exp

362

363

Figure 1. Selection flowchart of studies Salvador, BA, Brazil, April 2022.

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

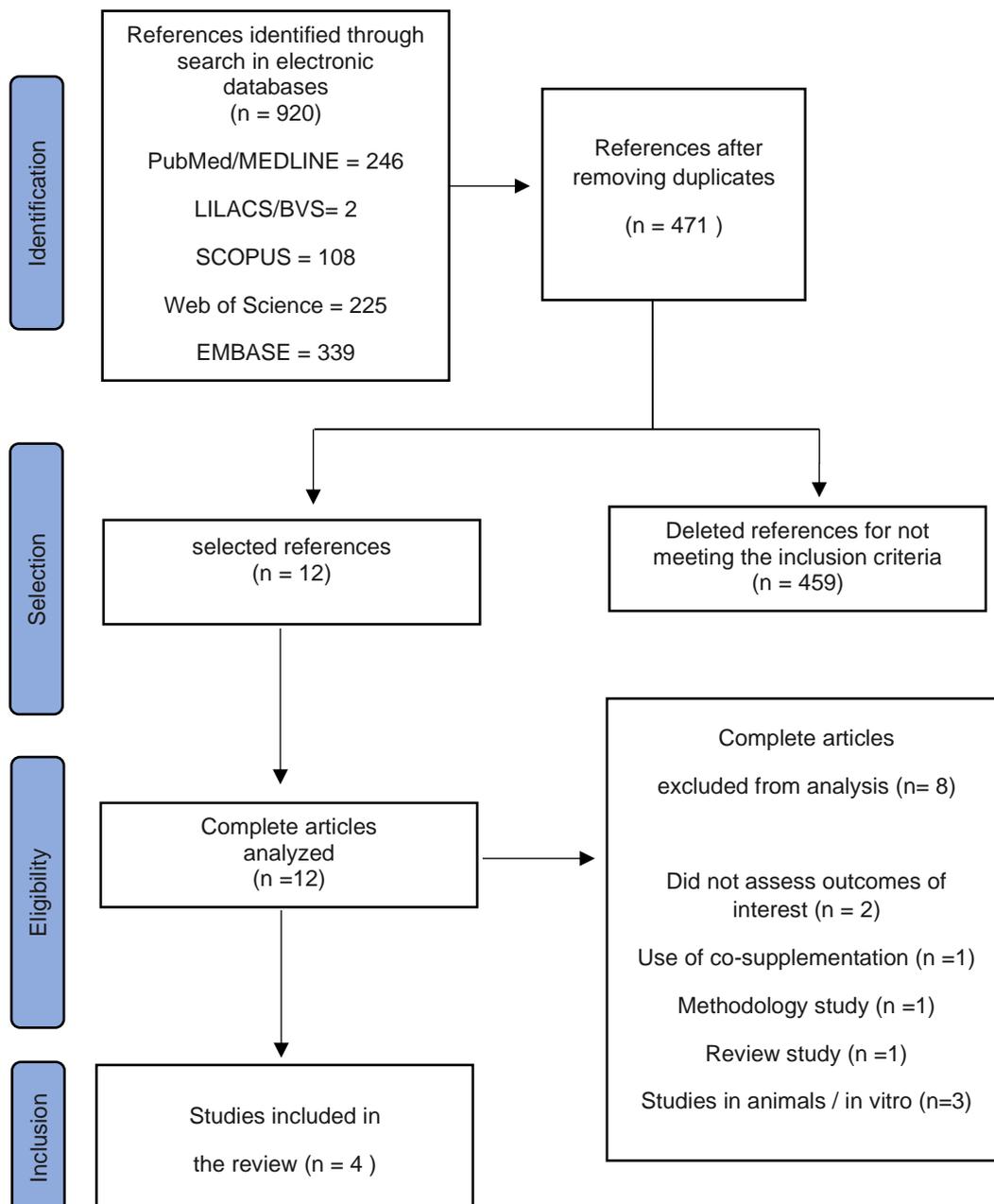
394

395

396

397

398



399 Table 2. Characteristics of the studies included in the scoping review. Salvador, BA, Brazil, May 2022.

Author	Year	Country of origin	Outline	Sample size	Intervention	Intervention duration	Outcomes	Results	Conclusions
Akbari et al.	2016	Iran	Randomized Clinical Trial	60	Milk with probiotics – 200 ml/day <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^9 CFU/g <i>Lactobacillus casei</i> 2×10^9 CFU/g <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2×10^9 CFU/g <i>Lactobacillus fermentum</i> 2×10^9 CFU/g	12 weeks	Cognitive function; anthropometric assessments; oxidative stress biomarkers; inflammation and metabolic profiles	The probiotic group showed an improvement in the MMSE score compared to the control group.	Administration of probiotics for 12 weeks has favorable effects on the MMSE score, MDA, hs-CRP, markers of insulin metabolism and triglyceride levels in AD patients.
Leblhuber et al.	2018	Austria	Exploratory Intervention Study (Open Label Trial)	20	<i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus</i>	4 weeks	Intestinal inflammation and immune activation	Intake of probiotics was well-tolerated and no side effects were reported. There was a significant increase in serum kynurenine levels	An increase in serum kynurenine levels was observed after probiotic supplementation, probably caused

					<i>paracasei</i> W20, <i>Lactobacillus plantarum</i> W62, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 and <i>Lactobacillus salivarius</i> W24			after supplementation	by macrophage activation.
Kobayashi et al.	2019	Japan	Randomized Clinical Trial	121	2 capsules/day 2.0×10^{10} CFU <i>Bifidobacterium breve</i> A1	12 weeks	Cognitive function; healthy aging	Neuropsychological test scores increased significantly in both groups. The probiotic group scored higher on the 'immediate memory' subscale of RBANS and MMSE total score	Supplementation of <i>B. breve</i> A1 may have beneficial effects on cognitive function in older adults with memory complaints
Kim et al.	2021	South Korea	Rehearsal Clinical Randomized	63	2 capsules twice a day (10^9 CFU <i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 and	12 weeks	Cognitive function and mood tests; gut microbial composition and anthropometric	The probiotic group showed improvement in the mental flexibility test and stress score compared to the placebo group as well as a significant	Probiotics promote mental flexibility and relieve stress in healthy older adults as well as

Bifidobacterium longum BORI in soybean oil)

assessments measured at each visit; blood neuronal biochemical marker

increase in serum BDNF level.

causing changes in the gut microbiota

400

401

402

403

404

405

406

407

408 **Figure 1 Captions**

409 Study selection flowchart. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann
410 TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 announcement: an updated guideline for
411 reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi : 10.1136/bmj.n71 – Adapted.
412