

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE MEDICINA**

**LUCAS YOSHIMURA E SILVA
PEDRO ACORSSI DE CARVALHO NASCIMENTO
RODRIGO DE CARVALHO NASCIMENTO**

**USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Volta Redonda

2023

LUCAS YOSHIMURA E SILVA
PEDRO ACORSSI DE CARVALHO NASCIMENTO
RODRIGO DE CARVALHO NASCIMENTO

**USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Módulo, apresentado ao Programa do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, como requisito parcial para aprovação no módulo VII.

Orientador: Renato da Silva Teixeira

Volta Redonda

2023

RESUMO

Resumo: O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura acerca do uso de probióticos em pacientes com Doença de Alzheimer (DA), com o propósito de melhorar a qualidade de vida por meio da regulação do eixo intestino-microbiota-cérebro. Com o envelhecimento populacional e o aumento da prevalência da DA, há uma crescente preocupação com as alterações neurológicas e comportamentais relacionadas ao envelhecimento, que afetam não apenas os pacientes com a doença, mas também seus cuidadores e familiares. A revisão de literatura teve natureza analítica e descritiva, que envolveu a identificação, seleção e leitura de estudos para sintetizar o conhecimento atual disponível sobre o tema. Além de consultar livros na área, foram utilizados artigos provenientes das bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico. A pesquisa incluiu artigos dos últimos 10 anos, sem restrições de idioma, utilizando Os descritores: "Doença de Alzheimer", "Microbiota", "Probióticos" e "Saúde Mental". Estudos recentes indicam que a regulação da microbiota intestinal por meio de probióticos e prebióticos pode ser uma alternativa promissora para melhorar a comunicação do eixo intestino-cérebro e minimizar desordens neurológicas associadas à DA. O uso regular desses micro-organismos pode desempenhar um papel significativo na preservação da função cognitiva e na redução do risco de doenças neurológicas, contudo é necessária mais investigação para entender completamente esses mecanismos e aplicá-los clinicamente.

Palavras-chave: Probióticos. Doença de Alzheimer. Microbiota. Saúde Mental

ABSTRACT

Abstract: This study aims to review the literature on the use of probiotics in Alzheimer's Disease (AD) patients to enhance their quality of life through the regulation of the gut-brain-microbiota axis. With the aging population and the rising prevalence of AD, there's growing concern regarding neurological and behavioral changes associated with aging, impacting not only AD patients but also their caregivers and families. The literature review was analytical and descriptive, involving the identification, selection, and study analysis to synthesize current knowledge. Articles from the past 10 years, regardless of language, were consulted from PubMed, LILACS, MEDLINE, SciELO, and Google Scholar databases. The research employed the following keywords: "Alzheimer's Disease," "Microbiota," "Probiotics," and "Mental Health." Recent studies suggest that regulating intestinal microbiota with probiotics and prebiotics offers a promising alternative to enhance the gut-brain communication and minimize neurological disorders related to AD. Regular use of these microorganisms may significantly preserve cognitive function and reduce the risk of neurological diseases. However, further research is required to fully comprehend these mechanisms and apply them in clinical settings.

Keywords: Probiotics. Alzheimer's Disease. Microbiota. Mental Health.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1	MICROBIOTA INTESTINAL: PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E PSICOBÍÓTICOS.....	6
2.2	DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	8
2.3	RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E CÉREBRO.....	10
2.3.1	Microbiota intestinal e as proteínas marcadoras da DA	12
2.3.2	Relação entre a microbiota intestinal e a doença de Alzheimer	13
2.3.3	A suplementação de probióticos e prebióticos na DA.....	14
3	METODOLOGIA	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÃO	22
5	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento populacional e o conseqüente aumento do percentual de pessoas idosas na maioria dos países do mundo, surge uma problemática: a alteração neurológica e comportamental em virtude do envelhecimento populacional (HU et al., 2016). Essas desordens podem ser agravadas com o surgimento de doenças crônicas progressivas, como a Doença de Alzheimer (DA) (GREENBERG, 2014).

Observa-se que os pacientes acometidos por doença de Alzheimer têm uma grande dificuldade na execução de atividades diárias, alterações no comportamento e cognição, que, conseqüentemente, refletem na vida de seus cuidadores e/ou familiares (BERTOLUCCI et al., 2016).

O envelhecimento e a DA são responsáveis pela diminuição do aporte de nutrientes e pelas alterações na digestão, que podem refletir no desequilíbrio da microbiota intestinal. Nesse contexto, torna-se importante avaliar os efeitos da regulação do eixo intestino-microbiota-cérebro através dos probióticos e prebióticos em pacientes com DA (XAVIER et al., 2021).

Ressalte-se que as intervenções disponíveis no tratamento da DA causam apenas uma discreta melhora, mas, na maioria das vezes ocorre apenas uma estabilização dos sintomas (BERTOLUCCI et al., 2016).

Angelucci et al. (2019) destacam a importância dos estudos sobre o uso de probióticos e prebióticos para regulação da microbiota intestinal como uma possível alternativa para melhorar a comunicação do eixo intestino-cérebro e minimizar desordens neurológicas das pessoas diagnosticadas com esse tipo de demência.

Espera-se que essa pesquisa bibliográfica identifique estudos científicos que relacionem a microbiota intestinal com a DA, possibilitando a discussão sobre os possíveis efeitos da regulação da microbiota intestinal, por meio da suplementação de probióticos, como aliado ao tratamento e à prevenção da DA.

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo abordar a suplementação de probióticos como uma possível alternativa terapêutica em pacientes com Doença de Alzheimer, visando a melhoria na qualidade de vida por meio da regulação do eixo intestino-microbiota-cérebro. Além disso, serão abordados, de forma específica, os conceitos relacionados à microbiota intestinal, como probióticos e prebióticos, bem

como os aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos sobre a DA, e a partir dessa abordagem inicial, estabelecer as possíveis associações entre a regulação da microbiota intestinal com a Doença de Alzheimer (DA).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A DA é uma doença que acomete principalmente a população idosa, que como próprio reflexo da idade já possui alterações de suas funções neurológicas. (GREENBERG, 2014). Essas pessoas ainda sofrem com alterações no seu processo digestivo e mudanças em sua microbiota intestinal decorrentes das mudanças geradas pela DA. (XAVIER et al.,2021).

2.1 MICROBIOTA INTESTINAL: PROBIÓTICOS PREBIÓTICOS E PSICOBÍÓTICOS

Alguns estudos vêm sendo realizados sobre a microbiota intestinal humana como fator relevante na saúde, outros relacionam o desequilíbrio dessa microbiota com algumas doenças, inclusive doenças degenerativas como a Doença de Alzheimer (DA).

Nesse contexto, torna-se importante saber que o microbioma intestinal, segundo Charneca e Guerreiro (2021), é um biossistema complexo que se organiza no ecossistema microbiano complexo que se estabelece essencialmente na porção mais distal do intestino. Xavier et al. (2021) define a microbiota intestinal (MI) como um conjunto de trilhões de microrganismos vivos, simbióticos e patogênicos que habitam o trato gastrointestinal e tem influência em vários processos biológicos do hospedeiro, como produção e absorção de nutrientes, funções metabólicas, envolvimento em processos inflamatórios, fisiologia intestinal, comportamento cerebral, entre outros processos, seja de forma direta ou indireta. Nesse ecossistema temos microrganismos que podem ser adquiridos com a alimentação, que são denominados de probióticos.

Faintuch e Faintuch J. (2017) definem probióticos como sendo microrganismos vivos não patogênicos, presentes no microbioma intestinal humano, capazes de conferir benefícios mediante mecanismos celulares e moleculares. Ainda apontam que entre esses benefícios estão o antagonismo à adesão de germes patogênicos, o estímulo à imunidade inata, a redução de inflamação induzida por patógenos, o aumento da função de barreira, a sobrevida do epitélio intestinal e as respostas protetoras desse mesmo epitélio.

Há algum tempo, os probióticos foram estabelecidos como um tipo de alimento funcional. Segundo a Revista Food Ingredients Brasil (2011), desde 1991, já existia uma categoria de alimentos denominada “Alimentos Funcionais ou Nutracêuticos”, e, entre esses alimentos funcionais, estavam, além dos probióticos, os prebióticos e os simbióticos, os quais promoviam melhorias na saúde, associados à prevenção e redução dos sintomas de doenças crônicas degenerativas. Os prebióticos são conceituados por Saad (2006) como componentes alimentares não digeríveis, que afetam, benéficamente, o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon, enquanto simbióticos são um produto com o qual um probiótico e um prebiótico estão combinados.

A regulação ou modulação dessa microbiota, através dos probióticos, pode estar relacionada à redução de doenças e ao bom funcionamento do cérebro. Muitos estudos vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos acerca da comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro. Essa relação pode desempenhar importantes papéis em várias doenças e distúrbios do sistema nervoso central, como por exemplo a Doença de Alzheimer (DA) (BONNECHÈRE, AMIN E DUIJN VAN, 2022).

Essa mesma relação entre o cérebro e o intestino é explicada por Bravo e Pieper (2017), quando dizem que o intestino é ricamente innervado por neurônios que se agrupam nos plexos submucoso e mioentérico e que em forte analogia ao sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico (SNE) sintetiza e libera neurotransmissores e mediadores das mesmas categorias observadas no cérebro, tratando-se, portanto, de um importante transdutor de sinais do eixo intestino-cérebro, com funções sensoriais e efetoras.

Além dos probióticos, temos ainda os psicobióticos, que são definidos por Dinan, Stanton e Cryan (2013) como microrganismos vivos que quando ingeridos de forma adequada produzem um benefício na saúde de pacientes que sofrem de doença psiquiátrica.

Essa relação de probióticos e alterações mentais também foram estabelecidas por Bravo e Pieper (2017), quando defenderam que a depressão e a ansiedade são mais frequentes em portadores de distúrbios gastrointestinais que na população geral, e quando afirmam que a introdução de probióticos deflagra modificações funcionais no sistema nervoso central de adultos saudáveis, tendo já sido detectadas alterações em regiões cerebrais encarregadas de processar emoções e recepção sensorial. Na mesma linha, Xavier et al. (2021) defendem que há evidências que apontam para a relação entre disbiose e modulação da função e comportamento do cérebro, estabelecendo assim uma comunicação bidirecional.

Dessa forma, o desenvolvimento de doenças neurológicas como a Doença de Alzheimer (DA) e as suas possíveis associações com a microbiota intestinal podem ajudar a compreender a importância da saúde intestinal do idoso com a doença. Neste sentido, serão trazidos, a seguir, conceitos, epidemiologia, quadro clínico e questões patológicas, a fim de demonstrar uma provável relação.

2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que provoca demência, comprometendo, ao longo de sua lenta evolução, a autonomia dos pacientes (DUTRA ABREU et al., 2005).

A DA acomete principalmente a população idosa proporcionalmente entre os sexos. Por essa razão, o envelhecimento da população mundial também é motivo de preocupação para as autoridades de saúde:

“A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência, sendo responsável pela totalidade ou por parte dos 60 a 70% dos casos estimados. Essa doença afeta cerca de 15% dos indivíduos com 65 anos ou mais, e aproximadamente 45% daqueles com 85 anos ou mais. Sua prevalência é de 5 milhões de casos nos EUA e cerca de 30 milhões de casos em todo o mundo. Mulheres e homens são afetados com igual frequência, quando ajustados por idade. No entanto, como as mulheres vivem por mais tempo, elas representam cerca de dois terços dos pacientes com Alzheimer” (GREENBERG, 2014).

Bertolucci et al. (2016) dividem o quadro clínico de um paciente com doença de Alzheimer em três áreas: Cognição, alteração de comportamento e atividades de vida diária. Na área da cognição, além da perda de memória (amnésia), também pode haver acometimento da linguagem (afasia), dificuldade de reconhecer pessoas ou objetos (agnosia), limitação nas habilidades de realizar movimentos sob comando ou imitação (apraxia) e nas práticas de funções executivas, que podem ser provados por diferentes testes neuropsicológicos. A alteração do comportamento também é significativa, segundo o autor, e algumas disfuncionalidades se destacam nesses pacientes: delírios e/ou paranoias, alucinações, agressividade, distúrbio de sono, distúrbios afetivos e ansiedade/fobias. Pacientes com doença de Alzheimer apresentam dificuldades no seu cotidiano, a gravidade como a doença atinge a cognição e o comportamento tem importantes consequências nas atividades da vida diária dos pacientes e repercute na qualidade de vida dos seus cuidadores e familiares.

De acordo com Martins et al. (2016), a queixa mais frequente é a perda de memória a curto prazo, ou seja, dificuldade de memorizar informações recém absorvidas e a suspeita pode surgir do próprio paciente, de familiares, de cuidadores ou até no decorrer de uma consulta com outra queixa, percebida pelo médico.

Segundo Greenberg (2014), a deposição ou depuração das proteínas β -amiloide e tau estão estreitamente relacionadas com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. A β -amiloide ($A\beta$) é um peptídeo de 38 a 43 aminoácidos, principal constituinte das placas neuríticas. Já a tau, é uma proteína do citoplasma que conecta a tubulina e que mantém a estrutura celular e permite um transporte intracelular facilitado, estabilizando os microtúbulos. Porém, na Doença de Alzheimer, há uma hiper fosforilação da proteína tau que tem como consequência a dissociação dos microtúbulos e formação dos emaranhados neurofibrilares. O acúmulo desses emaranhados está relacionado com a gravidade da doença, sendo a causa ainda desconhecida, mas muito se discute que o motivo está em um comprometimento no transporte axonal causado por esse fenômeno.

Para Bertolucci et al. (2016), nos pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer, em um exame anatomopatológico no pós-morte, é possível observar atrofia difusa nas regiões temporais, frontais e parietais. Além disso, é vista a perda de neurônios e a degeneração sináptica no córtex.

A doença de Alzheimer é definida por traços histopatológicos característicos, especialmente placas neuríticas (senis) e emaranhados neurofibrilares. Placas neuríticas são depósitos extracelulares que contêm β -amiloide ($A\beta$) e outras proteínas, incluindo presenilina 1, presenilina 2, α 1-antimicrotripsina, 10polipoproteína E, α 2-macroglobulina e ubiquitina. As placas também podem ser encontradas nas paredes de vasos cerebrais e meníngeos, produzindo uma angiopatia cerebral amiloide. Os emaranhados neurofibrilares são depósitos intracelulares contendo tau hiperfosforilado (uma proteína associada a microtúbulos) e ubiquitina (GREENBERG, 2014, p. 121).

De acordo com Greenberg (2014), não existe tratamento que impeça a progressão da Doença de Alzheimer ou reverta seus déficits de forma eficaz. Todavia, existe um fármaco antagonista do receptor de glutamato tipo NMDA, denominado memantina, que pode induzir uma modesta melhora em pacientes moderados e graves. Vale ressaltar que tratamentos experimentais estão sob investigação, mas ainda são carentes de evidências de sua eficácia e/ou podem estar associados ao aumento de acidentes vasculares cerebrais (AVC) nos pacientes.

2.3 RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E CÉREBRO

Primeiramente, é de extrema importância destacar a relação entre a microbiota intestinal e o cérebro, visto que estão diretamente ligados às funções vitais do organismo.

O eixo cérebro-intestino-microbiota é considerado uma rede multifuncional da qual os sistemas: central, periférico, hormonal e imunológico participam de uma comunicação bidirecional (PLUTA et al., 2020). Essa troca de informações pode ocorrer tanto pelas bactérias intestinais, (KUWAHARA et al., 2020), quanto pelo sistema circulatório periférico (LOGSDON et al., 2018).

Segundo Wekerle (2016), a microbiota intestinal produz algumas substâncias que atingem os neurônios centrais por meio do sistema linfático. Para Briguglio et al. (2018), isso também pode ocorrer por meio do sistema circulatório. Essas substâncias

podem resultar em mudanças de comportamento. Para eles, essa interação intestino-cérebro pode ser realizada pela passagem de substâncias químicas que atravessam a barreira hematoencefálica ou pelo sistema nervoso.

Além disso, o nervo vago também pode conectar células nervosas intestinais com neurônios no cérebro (COLLINS; SURETTE; BERCIK, 2012), além dos núcleos do tronco cerebral, que podem monitorar diferentes funções intestinais e espalhar sinais para outras áreas do cérebro, entre elas o tálamo e o córtex cerebral, como dito por Wang H. e Wang Y. (2016).

“[...] a modificação na composição e função da microbiota intestinal pode alterar a permeabilidade intestinal, digestão e metabolismo, bem como as respostas imunes. O estado pró-inflamatório causado pela alternância do equilíbrio da microbiota intestinal leva ao aparecimento de muitas doenças que vão desde condições gastrointestinais e metabólicas até doenças imunológicas e neuropsiquiátricas.” (GOMAA, 2020)

Além dessa afirmativa, é importante salientar que:

“Estudos recentes mostraram uma ligação clara entre alterações na microbiota e cognição. Foi demonstrado que a disbiose intestinal afeta o comportamento cognitivo, incluindo aprendizado e memória, em camundongos com infecções bacterianas patogênicas intestinais e administração de probióticos. [...] No mesmo estudo, a capacidade de aprendizado diminuiu em camundongos infectados com *C. rodentium* patogênico, e esse declínio cognitivo foi restaurado por probióticos.” (KIM; SHIN, 2018)

Observa-se, portanto, que a microbiota intestinal pode afetar o eixo cérebro-intestino por meio de mecanismos imunológicos, neuroendócrinos e nervosos diretos (LOGSDON et al., 2018), e que existe uma associação entre as alterações na microbiota intestinal e a diversas doenças neurodegenerativas, como a DA.

2.3.1 Microbiota intestinal e as proteínas marcadoras da DA

Foram realizados estudos em animais e foi verificado que uma microbiota desequilibrada pode prejudicar a homeostasia do sistema nervoso central, como destacado no seguinte estudo:

“Um efeito significativo da microbiota do hospedeiro na homeostase microglial foi observado em camundongos livres de germes, pois as respostas imunes inatas prejudicadas foram observadas quando os metabólitos estavam em proporções celulares alteradas. Por outro lado, a recolonização com microbiota complexa restaurou parcialmente as características da micróglia.” (ERNY et al., 2015).

Além disso, existe outra relação importante entre metabólitos intestinais e proteínas presentes no cérebro:

“Os microbiomas intestinais localizados no cólon e íleo produzem ácidos graxos de cadeia curta biologicamente ativos que podem atravessar a barreira hematoencefálica. A meta-análise mostrou que metabólitos intestinais podem aumentar a inflamação, agregação de proteína amiloide e tau no cérebro.” (PLUTA et al., 2020).

Por outro lado, o aumento da quantidade de metabólitos benéficos secretados por bactérias anti-inflamatórias na microbiota intestinal também podem promover a remoção da proteína amiloide no cérebro. Isso foi constatado no estudo realizado por KOBAYASHI et al. (2017), por meio de testes em camundongos com a Doença de Alzheimer, o qual houve a introdução de metabólitos da cepa A1 de *Bifidobacterium*. Após o final dessa experiência, concluiu-se que houve uma melhora nos déficits comportamentais desses roedores.

Logo, esse estudo mostrou que a microbiota intestinal pode controlar a maturação, ativação e função da micróglia e, portanto, em casos de microbioma intestinal prejudicada, a maturação da micróglia, a possibilidade de remoção da proteína tau e da proteína amiloide são drasticamente reduzidas. Ademais, viu-se que os metabólitos produzidos por microrganismos presentes na microbiota intestinal

podem ter relevância na doença de Alzheimer, visto que alguns deles podem ser responsáveis pelo acúmulo de proteínas relacionadas à doença citada, enquanto outros podem causar a remoção delas.

2.3.2 Relação entre a microbiota intestinal e a Doença de Alzheimer

O desequilíbrio da microbiota intestinal pode afetar diretamente a permeabilidade intestinal e a permeabilidade do cérebro, assim como causar inflamação sistêmica e do SNC, e até mesmo distúrbios neurológicos, podendo dessa forma aumentar ou diminuir o risco de DA (HU et al., 2016). Em um estudo realizado sobre a DA, foi visto que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode estar ligado à distúrbios neurodegenerativos:

“O aumento da permeabilidade do intestino induzido pela disbiose microbiana pode afetar direta ou indiretamente distúrbios neurodegenerativos, incluindo a doença de Alzheimer (DA). Além disso, as bactérias no intestino podem secretar grandes quantidades de amiloide e de lipopolissacarídeo, o que pode contribuir para a regulação das vias de sinalização e a produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à DA” (KIM; SHIN, 2018).

Vale ressaltar ainda que um estudo analisando a microbiota em 25 casos de Doença de Alzheimer mostrou uma diversidade microbiana reduzida em pacientes com a doença (VOGT et al., 2017). Nele, observou-se uma diminuição do número de *Firmicutes* e um aumento na porcentagem de *Bacteroidetes*.

Ademais, bactérias cultiváveis produtoras de butirato envolvidas na função cognitiva foram isoladas da microbiota de pacientes japoneses com Doença de Alzheimer. A investigação evidenciou que no estudo da Doença de Alzheimer entre pacientes chineses com um grau de comprometimento cognitivo leve e pessoas saudáveis, a diversidade microbiológica das fezes foi reduzida em pacientes com Alzheimer, se comparados a pacientes saudáveis com um comprometimento cognitivo leve (LIU et al., 2019). Observou-se uma diminuição no número de *Firmicutes*, assim como o estudo de Vogt et al. (2017), além de um aumento no número de *Proteobacterias*.

Outrossim, diversos estudos humanos mostraram recentemente que a infecção bacteriana pode ser uma das causas do Alzheimer (ASHRAF et al., 2019). É importante afirmar que:

“[...] análise de sangue em pacientes com amiloidose cerebral e comprometimento cognitivo também revelou níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, juntamente com maior pró-inflamatório (*Escherichia/Shighella*) e redução micróbios intestinais anti-inflamatórios (*Escherichia rectale*)” (ANGELUCCI et al., 2019)

Angelucci et al., (2019) também cita:

“Além disso, alguns estudos mostraram que a microbiota intestinal também pode alterar proteínas e receptores envolvidos na plasticidade sináptica, como receptores NMDA, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e receptores de serotonina, além da própria serotonina. A inflamação também desempenha um papel fundamental. A disbiose pode gerar um estado neuroinflamatório com a produção de citocinas pró-inflamatórias e a perda da função reguladora imune. Além disso, em condições normais, a microbiota intestinal é responsável pela produção de moléculas neuroprotetoras, como ácidos graxos e antioxidantes.” (ANGELUCCI et al., 2019)

Portanto, percebe-se a íntima relação entre a microbiota intestinal e a Doença de Alzheimer, uma vez que o microbioma apresenta diversos microrganismos que produzem substâncias, as quais afetam de forma indireta ou direta a patologia descrita.

2.3.3 A suplementação de probióticos e prebióticos na doença de Alzheimer

Testes de função cognitiva em animais tratados com probióticos mostraram, repetidamente, que os probióticos são benéficos para a função da memória. A administração de *Lactobacillus helveticus* melhorou a resposta ao estresse e disfunção cognitiva induzida pelo estresse de contenção crônica em ratos, melhorando tanto a memória espacial, quanto a não espacial (OHLAND et al., 2013).

“Alguns estudos investigaram o efeito de certos tipos de dieta em humanos. Os resultados demonstraram que padrões alimentares saudáveis caracterizados por alta ingestão de probióticos e prebióticos, em associação a outros nutrientes, retardam o declínio neurocognitivo e reduzem o risco de DA.” (ANGELUCCI et al., 2019)

Além dos citados anteriormente, outro estudo foi realizado para determinar o efeito de probióticos em idosos:

[...] estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado para determinar os efeitos dos probióticos na cognição e no humor em idosos da comunidade. Sessenta e três idosos saudáveis (≥65 anos) consumiram placebo ou probióticos contendo *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* BORI por 12 semanas. [...] As funções cerebrais foram medidas usando o Consórcio para Estabelecer um Registro para a doença de Alzheimer, escala de satisfação com a vida, questionário de estresse, escala de depressão geriátrica e programação de afeto positivo e afeto negativo. [...] O grupo de probióticos apresentou maior melhora no teste de flexibilidade mental e pontuação de estresse do que o grupo placebo. Ao contrário do placebo, os probióticos aumentaram significativamente o nível sérico de BDNF” (KIM et al., 2021)

A BDNF é uma proteína responsável pela manutenção da plasticidade sináptica e pela sobrevivência das células neuronais (TROMBETTA et al., 2020). Também é válido salientar que a neuro inflamação aguda e crônica é um dos elementos principais no acúmulo de amiloide e na progressão da DA (KOBAYASHI et al., 2019).

Outrossim, um estudo realizado em 1006 japoneses sem demência, com idades entre 60 e 80 anos com 15 anos de observação, mostrou que o alto consumo de leite e produtos lácteos reduziu o risco de demência. Os dados indicam que padrões alimentares saudáveis caracterizados pela alta ingestão de prebióticos e probióticos em combinação com outros nutrientes retardam o declínio cognitivo e reduzem o risco do Alzheimer (AKBARI, et al., 2016). Em um teste em camundongos se obteve o seguinte relato:

“Mais recentemente, foi demonstrado que camundongos transgênicos tratados com probióticos, em comparação com camundongos não tratados, têm melhor desempenho cognitivo e número reduzido de placas A β no hipocampo. Efeitos semelhantes na função cognitiva em camundongos transgênicos com DA foram relatados após a administração de prebióticos.” (ANGELUCCI et al., 2019).

Dessa mesma forma, Kim (2021) aponta que os probióticos promovem uma flexibilidade mental e aliviam o estresse em idosos saudáveis, além de causar alterações na microbiota intestinal, o que evidencia as propriedades promotoras da saúde dos probióticos como parte da dieta saudável em idosos.

Percebe-se, então, que a alteração da microbiota intestinal pode induzir modificações na atividade cerebral, o que levanta a possibilidade de manipulação terapêutica do microbioma na Doença de Alzheimer e outros distúrbios neurológicos. Esse campo de pesquisa está atualmente em grande desenvolvimento, mas as aplicações terapêuticas ainda estão longe.

“Uma vez que o papel da microbiota intestinal na DA está bem estabelecido, pode-se pensar em induzir modificações da microbiota intestinal com o uso de pré, pró ou antibióticos para produzir efeitos terapêuticos.” (ANGELUCCI et al., 2019)

3 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura de aspecto analítico e descritivo, na qual foi feita a identificação, seleção e leitura de estudos para uma síntese dos conhecimentos atuais disponíveis sobre o tema. Além da utilização de livros da área, também foram utilizados artigos das bases de dados PubMed, LILACS, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, com filtro de período dos últimos 10 anos, sem filtro de linguagem e de acesso gratuito. Foram excluídos os artigos pagos, publicados há mais de 10 anos, além dos que não possuíam uma boa base de dados e referências bibliográficas consolidadas. Além do corpo textual, para a elaboração do resultado, foram selecionados artigos que contam com estudos feitos entre o período de 2013 a 2021 sobre o eixo intestino-microbiota-cérebro e a influência

da suplementação de probióticos nele. Outrossim, para alguns conceitos já consolidados foram selecionadas informações retiradas de revistas dos anos de 2005 e 2006.

Para a pesquisa dos descritores utilizados, foi consultado inicialmente o site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da biblioteca virtual em saúde, com pesquisa dos termos em português ou inglês. Foram utilizados como descritores em todas as bases de dados os termos: “Alzheimer Disease”, “Microbiota”, “Probiotics”, “Mental Health”.

Sendo assim, foram selecionados artigos de revisão de literatura sistemática e pesquisas de campo que explicavam de forma mais clara a relação da microbiota com a Doença de Alzheimer (DA) e com os transtornos de ansiedade/anxiety disorders e depressão/depression, além dos que abordavam a importância da suplementação de probióticos na DA como uma possível terapia adjuvante a ser estudada.

O processo de seleção foi feito de forma independente pelos três examinadores, que leram, na íntegra, todos os artigos que estavam nos critérios de inclusão estabelecidos previamente pelo grupo. Após a leitura, foram feitas reuniões para a apresentação e seleção de ideias que melhor se adequavam ao tema. Além disso, discordâncias foram discutidas entre todos até que se chegasse a um consenso. Em seguida, foram organizados os tópicos e seus respectivos textos. Por fim, foi realizada uma revisão geral dos elementos textuais e do conteúdo apresentado. Vale salientar que por se tratar de um estudo descritivo de revisão de artigos já publicados, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando os critérios apresentados na metodologia, foram encontrados 33 artigos, dentre os quais apenas 12 foram selecionados, com base na sua relação com a possibilidade da suplementação de probióticos como uma possível alternativa de terapia adjuvante na Doença de Alzheimer. O quadro 1 apresenta de forma resumida e em ordem cronológica de publicação os objetivos e conclusões dos artigos selecionados no presente estudo.

Entre esses estudos, temos revisões bibliográficas e pesquisas com utilizações de animais que contribuíram para o enriquecimento científico da hipótese proposta pelo presente trabalho.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados sobre a hipótese revisada (continua)

Autor	Título	Objetivo	Conclusão
OHLAND, C. L. et al., 2013	Effects of <i>Lactobacillus helveticus</i> on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome	Investigar os efeitos do probiótico <i>Lactobacillus helveticus</i> em camundongos com diferentes dietas e genótipos, avaliando seu impacto no comportamento, microbiota intestinal e expressão de citocinas.	Os resultados sugerem que a dieta pode ser um fator importante nos efeitos dos probióticos sobre a saúde do hospedeiro. O <i>Lactobacillus helveticus</i> mostrou-se benéfico na modulação do comportamento associado à inflamação intestinal, mas seu uso em combinação com dieta ocidental em indivíduos saudáveis pode aumentar a ansiedade. A interação entre dieta, probióticos e microbiota deve ser considerada em futuras pesquisas e aplicações clínicas.
ERNY, D. et al., 2015	Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS	Investigar os mecanismos de maturação e ativação da micróglia em condições de homeostase e avaliar a influência da microbiota do hospedeiro na função, nas características e na homeostase da micróglia. Além de determinar o papel dos ácidos graxos de cadeia curta na regulação da homeostase da micróglia.	A microbiota do hospedeiro desempenha um papel fundamental na homeostase da micróglia. A ausência de microbiota ou a redução de sua complexidade resulta em defeitos na maturação e nas respostas imunes da micróglia. A reintrodução de uma microbiota complexa pode parcialmente restaurar as características normais da micróglia. Os ácidos graxos de cadeia curta derivados da microbiota regulam a homeostase da micróglia. Por fim, a disfunção da micróglia, associada a distúrbios neuropsiquiátricos e neurológicos, pode ser corrigida em certa medida pela presença de uma microbiota complexa.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados sobre a hipótese revisada (continuação)

Autor	Título	Objetivo	Conclusão
AKBARI, E. et al., 2016	Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial	Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos na função cognitiva e no estado metabólico em pacientes com doença de Alzheimer (DA) em dois grupos diferentes (grupo que tomou leite e grupo que tomou probióticos).	O grau de comprometimento cognitivo em ambos grupos foi avaliado pelo teste MMSE. Foi visto que a intervenção de 12 semanas resultou em uma melhora na pontuação do MMSE no grupo probiótico (+27,90% ± 8,07) em comparação com seus homólogos de controle (-5,03% ± 3,00). A diferença entre os dois grupos de teste foi estatisticamente significativa (P <0,001).
HU, X. et al., 2016	Alzheimer's disease and gut microbiota	Esse artigo analisa fatores genéticos e ambientais, como a modulação da microbiota intestinal para reduzir problemas cognitivos como a DA.	Fatores ambientais externos induzem distúrbios da microbiota intestinal, bem como a influência de genes do hospedeiro na microbiota intestinal, que podem interagir juntos para determinar a suscetibilidade à doença neurodegenerativa, incluindo o risco de DA.
VOGT, N. M. et al., 2017	Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease	Este artigo de revisão pretende apresentar uma possível relação entre a doença de Alzheimer e um microbioma intestinal, discutindo que a sua modulação como uma intervenção terapêutica pode se tornar um novo tratamento para a doença de Alzheimer.	Sugeriu-se que a microflora intestinal afeta o comportamento do hospedeiro por meio de seus próprios metabólitos. Embora mais pesquisas sejam necessárias para esclarecer se os amilóides derivados de bactérias estão envolvidos no desencadeamento e/ou progressão da doença de Alzheimer, não há dúvida de que na DA as tentativas de restaurar o microbioma intestinal para a composição de reforço em adultos saudáveis podem retardar significativamente a progressão da neurodegeneração, reduzindo a amiloidogênese e/ou a neuroinflamação.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados sobre a hipótese revisada (continuação)

Autor	Título	Objetivo	Conclusão
KIM, Y.-K.; SHIN, C., 2018	The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments	Trata-se de uma revisão entre microbiota, intestino e cérebro e relatar alguns resultados de estudos pré-clínicos e clínicos sobre os tratamentos de distúrbios neuropsiquiátricos e sua relação com a microbiota intestinal.	Foi relatado que existe uma correlação entre variações do microbioma, prebióticos, probióticos exógenos e transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, dentre outros. Além disso, o eixo microbiota-intestino-cérebro pode fornecer novos alvos preventivos e terapêuticos nos distúrbios neuropsiquiátricos.
ANGELUCCI F. et al., 2019	Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease	Analisar o papel dos antibióticos em relação à microbiota intestinal e à doença de Alzheimer (DA).	A manipulação terapêutica da microbiota intestinal na DA usando antibióticos ainda não é conhecida. O futuro dos antibióticos na DA depende do progresso da pesquisa sobre o papel das bactérias intestinais. Uma vez estabelecido o papel da microbiota intestinal na DA, pode-se pensar em induzir modificações da microbiota intestinal com o uso de pré, pró ou antibióticos para produzir efeitos terapêuticos.
ASHRAF, G. et al., 2019	The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease	Investigar a associação entre agentes infecciosos e a patogênese da Doença de Alzheimer, avaliando o papel da inflamação e a potencial eficácia de terapias anti-inflamatórias, anti-virais e antibióticas na prevenção da progressão da doença.	Evidências sugerem a participação de infecções bacterianas, virais e fúngicas crônicas nas vias inflamatórias associadas à DA. Terapias antimicrobianas têm sido exploradas como uma abordagem para tratar a inflamação mediada por microrganismos na DA. No entanto, a eficácia limitada das terapias antivirais e os efeitos colaterais restringem sua aplicação, destacando a necessidade de desenvolver novas terapias anti-virais e vacinas para prevenir infecções virais e, conseqüentemente, a progressão da DA e/ou sua patologia semelhante, frequentemente presentes em populações idosas.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados sobre a hipótese revisada (continuação)

Autor	Título	Objetivo	Conclusão
LIU, P. et al., 2019	Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort	Identificar diferenças no microbioma entre pacientes com DA (comprometimento cognitivo leve amnésico em estágio pré-início - aMCI; e DA) e os controles saudáveis de cognição normal (HC). Além disso, foi avaliada a possível associação entre microbiota intestinal (IM) e características clínicas da DA.	<i>Comunidades microbianas distintas, especialmente Enterobacteriaceae</i> enriquecidas, foram associadas a pacientes com DA quando comparadas com estágio de pré-demência aMCI e indivíduos saudáveis. Essas novas descobertas darão novas pistas para entender a doença e fornecerão um novo alvo terapêutico para intervenção ou um marcador para essa doença.
PLUTA, R. et al., 2020	Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease	Esta revisão pretende apresentar a relação entre a doença de Alzheimer (DA) e um microbiota intestinal, assim como a modulação desse microbioma por meio de dieta a fim de alterar os parceiros microbiológicos e seus produtos, incluindo a proteína amiloide (metabólito relacionado a DA), como proposta de um novo tratamento preventivo e terapêutico para DA.	A disbiose do microbioma intestinal muitas vezes se relacionam a liberação de metabolitos, como neurotransmissores e mediadores pró-inflamatórios que aumentam a permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica, permitindo entrada de amiloides bacterianos, lipopolissacarídeos e outras substâncias que geram neuroinflamações crônicas no tecido cerebral. Isso confirma as observações associadas a alterações neuropatológicas no cérebro de pacientes com DA.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados sobre a hipótese revisada (conclusão)

Autor	Título	Objetivo	Conclusão
TROMBETTA, I. C. et al., 2020	Serum levels of bdnf in cardiovascular protection and in response to exercise.	Identificar a relação de níveis séricos de Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo na proteção cardiovascular, a variante genética Val66Met na reatividade vascular e o efeito do exercício físico, e doenças neurodegenerativa.	Achados demonstram que um alto nível de aptidão cardiorrespiratória está associado a um nível mais alto de BDNF circulante, que por sua vez está relacionado à menor risco cardiovascular, além do reconhecimento na condição fisiológica do envelhecimento cerebral, e nos estágios iniciais da neurodegeneração. Dessa forma um estilo de vida ativo pode ser considerado uma estratégia preventiva na disfunção cardiovascular e da deterioração da saúde cerebral.
KIM, C. S. et al., 2021	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.	Determinar os efeitos dos probióticos na cognição e humor em idosos através de um registro para a doença de Alzheimer, escala de satisfação com a vida, questionário de estresse, escala de depressão geriátrica e escala de afeto positivo e afeto negativo.	Esse estudo mostrou que a suplementação probiótica é benéfica para melhorar a saúde cognitiva e mental em idosos saudáveis residentes na comunidade com alterações na composição microbiana intestinal. Esses resultados fornecem evidências de que os probióticos têm propriedades promotoras da saúde como parte de uma dieta saudável na população geral de idosos.

Fonte: Construção dos autores (2023).

5 CONCLUSÃO

A DA é uma doença que se apresenta como um distúrbio neurodegenerativo progressivo que acomete frequentemente idosos. A desregulação da microbiota intestinal em pacientes com DA aponta para possibilidade da suplementação com probióticos para regulação do eixo intestino-microbiota-cérebro como novas

abordagens diagnósticas e terapêuticas. Apesar de resultados promissores, são necessários mais estudos para demonstrar o efeito dos probióticos no estado inflamatório, no microbioma intestinal e nas alterações neuroquímicas antes de considerá-lo como uma aplicação clínica para diminuir o risco de doença de Alzheimer.

6 REFERÊNCIAS

ABREU, Izabella D.; FORLENZA, Orestes V.; BARROS, Hélio L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia; **Revista de Psiquiatria Clínica**; São Paulo; 32(3): 131-136, maio-jun. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/Wc4DqNyF4kzbJP6ZWSm5y3D/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

AKBARI, 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, n. 256, 10 nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891089/>. Acesso em: 30 abril 2022.

ANGELUCCI, F. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, Reino Unido, v. 16, n. 1, 22 maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118068/>. Acesso em: 02 maio 2022.

ASHRAF, G. et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. **Molecular neurobiology**, Estados Unidos, v. 56, n. 6, p. 4479–4491, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338482/>. Acesso em: 28 abril 2022.

BERTOLUCCI, Paulo H F.; FERRAZ, Henrique B.; BARSOTTINI, Orlando G.; PEDROSO, José L. **Neurologia: Diagnóstico e Tratamento**. [Barueri-SP]: Editora Manole, 2016. 9788520451151. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520451151/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

BONNECHÈRE, B.; AMIN, N.; DUIJN, C. VAN. The role of gut microbiota in neuropsychiatric diseases – creation of an atlas-based on quantified evidence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. March, p. 1–15, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360098/>. Acesso em: 05 maio 2022.

BRAVO, Javier A.; PIEPER, Marcela Julio. O microbioma e o eixo intestino-cérebro. *In: Joel Faintuch (Org.). Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia.* Barueri,SP: Manole, 2017. cap. 5, p. 37-42. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

BRIGUGLIO, M. et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. **Nutrients**, Suíça, v. 10, n. 5, 10 maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748506/>. Acesso em: 02 maio 2022.

CHARNECA, S.; GUERREIRO, C. S. Saúde mental em perspectiva – o papel da nutrição e da microbiota intestinal. **Associação Portuguesa de Nutrição**. Lisboa, Portugal, v. 27, p. 58–62, 2021. Disponível em: <https://actaportuguesadenutricao.pt/edicoes/mixed-meal-tolerance-test-as-a-screening-method-for-gestational-diabetes-a-narrative-review-2-2-2-2-2-3-2-2-2/>. Acesso em: 13 maio 2022.

COLLINS, S. M.; SURETTE, M.; BERCIK, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. **Nature reviews. Microbiology**, Reino Unido, v. 10, n. 11, p. 735–742, nov. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000955/>. Acesso em: 21 maio 2022.

DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry - A Journal of Psychiatric Neuroscience and Therapeutics**, Dallas, Texas, v. 74, p. 720–726, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322313004083>. Acesso em: 15 maio 2022.

ERNY, D. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature neuroscience**, Estados Unidos, v. 18, n. 7, p. 965, 1 jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528863/>. Acesso em: 15 maio 2022.

FAINTUCH, Joel; FAINTUCH, Jacob J. Introdução aos Probióticos. In: Joel Faintuch (Org.). Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia. Barueri, SP: Manole, 2017. cap. 9, p. 64-72. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

GOMAA, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek** 2020 **113:12**, Holanda, v. 113, n. 12, p. 2019–2040, 2 nov. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-020-01474-7>. Acesso em: 05 maio 2022.

GREENBERG, David A.; AMINOFF, Michael J.; SIMON, Roger P. **Neurologia clínica**. [Porto Alegre - RS]: Grupo A, 2014. 9788580553550. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580553550/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

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. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, Estados Unidos, v. 76, n. 1, p. 32–40, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7861012/>. Acesso em: 26 abril 2022.

KIM, Y.-K.; SHIN, C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. **Current Neuropharmacology**, Holanda, v. 15, n. 5, p. 559, 7 mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997867/>. Acesso em: 28 abril 2022.

KOBAYASHI, Y. 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**, Holanda, v. 10, n. 5, p. 511–520, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090457/>. Acesso em: 27 abril 2022.

KOBAYASHI, Y. et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for

preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044140/>. Acesso em: 26 abril 2022.

KUWAHARA, A. et al. Microbiota-gut-brain axis: enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system. **Biomedical research**, Tóquio, Japão, v. 41, n. 5, p. 199–216, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071256/>. Acesso em: 27 abril 2022.

LIU, P. et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. **Brain, Behavior, and Immunity**, Estados Unidos, v. 80, p. 633–643, 1 ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063846/>. Acesso em: 03 maio 2022.

LOGSDON, A. F. et al. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. **Experimental biology and medicine**, Reino Unido, v. 243, n. 2, p. 159–165, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169241/>. Acesso em: 29 abril 2022.

MARTINS, Milton de A.; CARRILHO, Flair J.; ALVES, Venâncio Avancini F.; CASTILHO, Euclid. **Clínica Médica, Volume 6: Doenças dos Olhos, Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta, Neurologia, Transtornos Mentais**. V.6 [Barueri-SP]: Editora Manole, 2016. 9788520447765. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447765/>. Acesso em: 27 mai. 2022.

OHLAND, C. L. et al. Effects of lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. **Psychoneuroendocrinology**, Reino Unido, v. 38, n. 9, p. 1738–1747, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169241/>. Acesso em: 02 maio 2022.

PLUTA, R. et al. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. **Aging Albany**, Estados Unidos, v. 12, n. 6, p. 5539, 19 mar. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138569/>. Acesso em: 20 maio 2022.

PROBIÓTICOS prebióticos e simbióticos. *Revista Food Ingredients Brasil*. Barueri, SP. v.17, p. 58-65, 2011. Disponível em: <https://revista-fi.com/edicoes/17/fib-edicao-17>. Acesso em: 25 abr. 2022.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, SP, v. 42, n. 1, p. 1–16, 2006. <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T9SMSGKc8Mq37HXJyhSpM3K/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 26 abr. 2022.

TROMBETTA, I. C. et al. Serum levels of bdnf in cardiovascular protection and in response to exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Brasil, v. 115, n. 2, p. 263–269, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://abccardiol.org/wp-content/plugins/xml-to-html/include/lens/index.php?xml=0066-782X-abc-115-02-0263.xml&lang=pt-br>. Acesso em: 18 maio 2022.

VOGT, N. M. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138569/>. Acesso em: 07 maio 2022.

WANG, H. X.; WANG, Y. P. Gut Microbiota-brain Axis. **Chinese Medical Journal**, China, v. 129, n. 19, p. 2373, 10 out. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040025/>. Acesso em 27 de abril de 2022.

WEKERLE, H. The gut-brain connection: triggering of brain autoimmune disease by commensal gut bacteria. **Rheumatology**, Inglaterra, v. 55, n. suppl 2, p. ii68–ii75, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856664/>. Acesso em 20 de abril de 2022.

XAVIER, M. E. F. et al. A saúde intestinal de idosos com Alzheimer e sua relação com o eixo intestino cérebro: uma revisão bibliográfica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE**, São Paulo, v.7, n.12, p. 1086 – 1097,

2021. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/3556>.
Acesso em: 19 maio 2022.