

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JEANINE DE MELO RAMOS
IZADORA GOMES RODRIGUES SILVA
VICTOR SANCKLER DA SILVA

**O IMPACTO DO USO DOS PROBIÓTICOS NA
COGNIÇÃO DE IDOSOS COM ALZHEIMER**

RECIFE/2022

JEANINE DE MELO RAMOS
IZADORA GOMES RODRIGUES SILVA
VICTOR SANCKLER

**O IMPACTO DO USO DOS PROBIÓTICOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS COM
ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão do Curso de Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA.

Orientadora: Prof. Ma. Janira Maria Nascimento Alves
Bezerra

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

R175i Ramos, Jeanine de Melo
O impacto do uso dos probióticos na cognição de idosos com
Alzheimer. / Jeanine de Melo Ramos, Izadora Gomes Rodrigues Silva,
Victor Sanckler. - Recife: O Autor, 2022.

32 p.

Orientador(a): Ma. Janira Maria Nascimento Alves Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Assunto. 2. Probióticos. 3. Alzheimer. 4. Idoso. 5. Microbiota. I.
Silva, Izadora Gomes Rodrigues. II. Sanckler, Victor. III. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

*“Dedicamos este trabalho aos nossos pais,
familiares e amigos que nos apoiaram durante
esta jornada!”*

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por ter nos fortalecido ao ponto de superar as dificuldades e também por toda saúde que nos deu e que permitiu alcançar esta etapa tão importante das nossas vidas.

A esta universidade e a toda sua direção, deixamos uma palavra de agradecimento por todo ambiente inspirador e pela oportunidade de concluir este curso.

Somos gratos a todos os nossos professores que nos ajudaram no nosso progresso acadêmico, e especialmente a Ma. Janira Maria, que foi a responsável por nos orientar neste trabalho de conclusão de curso. Muito obrigado por esclarecer inúmeras dúvidas e ser tão gentil e paciente.

À nossas famílias e amigos deixamos uma palavra e uma promessa de gratidão eterna.

A todas as pessoas que de alguma forma fizeram parte do nosso percurso, agradecemos com todo nosso coração.

RESUMO

As doenças neurodegenerativas são distúrbios comuns no processo de envelhecimento e resultam em diversos declínios, inclusive na capacidade cognitiva. A doença de Alzheimer (DA) é o acometimento neurodegenerativo com a maior incidência, chegando a afetar aproximadamente 45 milhões de pessoas em todo o mundo, que é classificada como a 6ª principal causa de morte entre todos os adultos pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. O microbiota intestinal humano é formado por diversas espécies residentes no trato entérico que mantém uma relação de comensalismo. A disbiose trata-se da redução dos microrganismos benéficos e expansão das cepas potencialmente nocivas ao indivíduo. O desenvolvimento progressivo das doenças neurodegenerativas pode estar relacionado as alterações entre o intestino e o cérebro que envolve vários fatores regulatórios de caráter bioquímico, neurológico e endócrino. Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que conferem um benefício à saúde do hospedeiro. É possível que o uso de probióticos seja uma contribuição significativa no controle da rápida progressão das doenças degenerativas, promovendo importante redução da neuroinflamação, além da recuperação da função gastrointestinal. O estudo tem por objetivo discorrer sobre a fisiopatologia da Doença de Alzheimer com ênfase na função dos probióticos na cognição dos idosos. Trata-se de uma revisão bibliográfica, com buscas realizadas em bases de dados. A pesquisa foi realizada em meados de fevereiro de 2022, nos seguintes sites: LILACS, com os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) “população idosa”, “alzheimer” e “probióticos”; na busca avançada do PubMed-Medline e no SciELO, foram utilizados os descritores MeSH (Medical Subject Headings) “probiotics”, “elderly cognition” e “Alzheimer's”, com utilização do Operador Booleano “AND”. As buscas se restringiram as publicações dos últimos 5 anos, e com idioma inglês e português. As pesquisas apontaram os probióticos como um potencial terapêutico em benefício a cognição dos indivíduos com DA ou comprometimento cognitivo leve, através da diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios e oxidativos. Embora os estudos se mostrem promissores em relação aos impactos desses biofármacos é necessário novas pesquisas referentes aos probióticos, principalmente com a população idosa a fim de assegurar o tratamento e garantir uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Probióticos; Alzheimer; Idoso; Microbiota.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are common disorders in the aging process and result in various declines, including cognitive ability. Alzheimer's disease (AD) is the neurodegenerative disorder with the highest incidence, affecting approximately 45 million people worldwide, which is ranked as the 6th leading cause of death among all adults by the Centers for Control and Prevention of Alzheimer's Disease. The human intestinal microbiome is formed by several species residing in the enteric tract that maintain a relationship of commensalism. The dysbiosis is the reduction of beneficial microorganisms and expansion of strains potentially harmful to the individual. The progressive development of neurodegenerative diseases may be related to changes between the intestine and the brain that involve several regulatory factors of a biochemical, neurological and endocrine nature. Probiotics are defined as live microorganisms that confer a health benefit on the host.. It is possible that the use of probiotics makes a significant contribution to the control of the rapid progression of degenerative diseases, promoting an important reduction neuroinflammation, in addition to the recovery of gastrointestinal function. The study aims to discuss the pathophysiology of Alzheimer's Disease with emphasis on the role of probiotics in the cognition of the elderly. This is a bibliographic review, with searches carried out in databases. The research was carried out in mid-February 2022, on the following websites: LILACS, with the DeCS descriptors (Health Sciences Descriptors) "elderly population", "alzheimer" and "probiotics"; in the advanced search of PubMed-Medline and SciELO, the MeSH (Medical Subject Headings) descriptors "probiotics, "elderly cognition" and "Alzheimer's" were used, using the Boolean operator "AND". The searches were restricted to publications from the last 5 years, and in English and Portuguese. Research has pointed to probiotics as a therapeutic potential to benefit the cognition of individuals with AD or mild cognitive impairment, by decreasing the levels of inflammatory and oxidative biomarkers. Although the studies are promising in relation to the impacts of these biopharmaceuticals, further research on probiotics is necessary, especially with the elderly population in order to ensure treatment and ensure a better quality of life.

Keywords: Probiotics; Alzheimer's; Elderly; Microbiota.

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetilcolina	(ACh)
Acetilcolinesterase	(AChE)
Acidente Vascular Encefálico.....	(AVE)
Apolipoproteína	(ApoE4)
Barreira Hematoencefálica	(BHE)
Doença de Alzheimer	(DA)
Doença de Parkinson	(DP)
Esclerose Lateral Amiotrófica	(ELA)
Esclerose Múltipla	(EM)
Presenilina 1	(PSEN1)
Presenilina 2	(PSEN2)
Proteína Percussora de Amilóide	(APP)
Organização Mundial da Saúde.....	(OMS)
Reativas de Oxigênio	(ROS)
Sistema Nervoso Central	(SNC)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
2.1 <i>Objetivo Geral</i>	10
2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	10
3. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 <i>Alzheimer</i>	11
3.2 <i>Indivíduo Idoso</i>	13
3.3 <i>Microbiota Intestinal</i>	14
3.4 <i>Eixo Intestino-Cérebro</i>	14
3.5 <i>Microbiota, Disbiose e Alzheimer</i>	16
3.6 <i>Probióticos</i>	16
3.7 <i>Atenção Farmacêutica na doença de Alzheimer</i>	19
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

O IMPACTO DO USO DOS PROBIÓTICOS NA COGNIÇÃO DE IDOSOS COM ALZHEIMER

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são distúrbios comuns nos quais ocorrem deterioração nas atividades cotidianas, memória, pensamento, linguagem e capacidade cognitiva que, em conjunto, são denominados como demência em idosos (SUGANYA e SOO KOO, 2020). Dentre as diversas enfermidades neurodegenerativas existentes, convém, em especial, destacar a patologia de Alzheimer, posto que é um acometimento neurodegenerativo com a maior incidência, chegando a afetar aproximadamente 45 milhões de pessoas em todo o mundo, que é classificada como a 6ª principal causa de morte entre todos os adultos pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (FRAUSTO et al., 2021).

Os estágios pré-clínicos que caracterizam a presença da neurodegeneração, consequência da DA são oriundos da perda progressiva bem como alterações da memória e do uso da linguagem, acrescentando ainda que estas são características bastante subjetivas e variam significativamente entre os pacientes (FULOP et al., 2021). Desta forma, o diagnóstico da DA ocorre majoritariamente por exclusão dos sintomas clínicos causados por traumas ou acidente vascular encefálico (AVE). É de suma importância destacar que a manifestação ocorre em fase tardia da vida, conforme o envelhecimento da população (STRAC et al., 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), idosos são todos os indivíduos com 60 anos ou mais (OMS, 2021). O processo de envelhecimento induz alterações fisiológicas que alteram a farmacocinética e a farmacodinâmica de diversos fármacos. O farmacêutico é o responsável por promover o uso racional de medicamentos para alcance da adesão aos tratamentos prescritos, melhorando assim a qualidade de vida dos usuários. Este profissional possui a função de informar os cuidadores ou portadores com Doença de Alzheimer, em fase inicial da doença, e ainda independentes, a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico (RAYANNE;

VERAS; LEITÃO, 2021).

O desenvolvimento progressivo das doenças neurodegenerativas pode estar relacionado as alterações entre o intestino e o cérebro. Salienta-se que a microbiota intestinal é composta por bactérias, fungos e vírus, residem em equilíbrio simbiótico (WU et al., 2021). É possível que a ligação da microbiota do trato gastrointestinal com a atividade do sistema nervoso central (SNC) a torna cada vez mais relevante no estudo de doenças neuroinflamatórias, como a DA. Essa conexão bidirecional ocorre através das vias neurais, imunes, metabólicas e endócrinas (ZHU et al., 2021).

Sendo assim, convém destacar a importância do eixo microbiota-intestino-cérebro. Esta influência do cérebro sobre a microbiota intestinal ocorre através do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, glândulas responsáveis pela secreção do hormônio cortisol que regula o metabolismo energético do corpo humano. O desequilíbrio da comunicação entre o intestino e o cérebro causa a disbiose da microbiota intestinal. Há uma firme correlação entre disbiose e ativação da microglia (composta por macrófagos residentes que atuam na proteção imunológica do SNC) durante o desenvolvimento da DA (SÁNCHEZ et al., 2020). A suplementação com probióticos pode ser um método eficaz para evitar a disbiose, mitigando os efeitos da patologia de Alzheimer nos idosos (GUO et al., 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Discorrer sobre a fisiopatologia da Doença de Alzheimer com ênfase na função dos probióticos na cognição dos idosos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever a fisiopatologia da doença de Alzheimer;
- ✓ Esclarecer a relação eixo intestino-cérebro;
- ✓ Demonstrar a atuação do farmacêutico comunitário no acompanhamento de pacientes com comprometimento cognitivo leve;
- ✓ Apresentar a diferença entre probiótico, prebiótico e simbiótico;
- ✓ Identificar os efeitos dos probióticos na doença de Alzheimer.

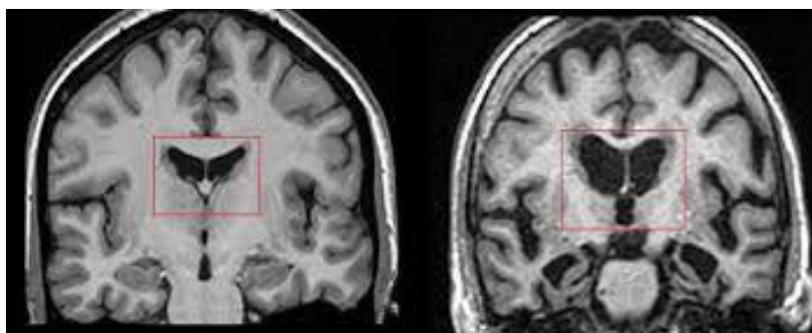
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é um acometimento neurodegenerativo progressivo, na qual há uma desordem irreversível no sistema nervoso central (SNC), ocasionando a destruição dos neurônios que, conseqüentemente, geram prejuízos cognitivos e comportamentais com progressão acelerada. Foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer em 1906, enquanto investigava uma paciente do sexo feminino Auguste Deter (MEGUR et al., 2021). Sendo o diagnóstico definitivo da patologia de Alzheimer um tanto difícil, a confirmação da existência da enfermidade se dá através da detecção *post mortem* (BORSTEL et al., 2021).

A detecção da doença de Alzheimer é identificada entre os pacientes que apresentam uma redução do volume do hipocampo (localizado no lado esquerdo do cérebro) estrutura responsável pela fixação da memória recente a ser convertida em memória de longo prazo (figura1) (RUTJES et al., 2018). Os critérios clínicos podem ser baseados em 95% de confiança, incluindo histórico familiar, testes laboratoriais, exames de imagem e avaliação neuropsicológica (WU et al., 2021). O diagnóstico antecipado de Alzheimer é difícil, devido aos sintomas iniciais serem compartilhados por uma série de desordens, incluindo formas mistas de demência e depressão (GIOVANINNI et al., 2021).

Figura 1. Imagem de Ressonância Magnética, à esquerda tem-se o cérebro de um paciente saudável e à direita, o cérebro de um paciente com Alzheimer.



Fonte: CARNELOZ, 2020.

Comumente, o início tardio do tratamento se dá devido à dificuldade de distinção

do diagnóstico entre a Doença de Alzheimer e as outras demências, resultando em um diagnóstico impreciso, costuma ocorrer o insucesso da terapia farmacológica. O tratamento é direcionado à terapia sintomática, motivo pelo qual o tratamento falha em retardar a progressão da patologia. É fundamental ressaltar que o tratamento farmacológico disponível somente promove o alívio dos sintomas, melhorando momentaneamente a função cerebral e retardando o declínio cognitivo mediante a redução da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE). Desta forma, o tratamento da Doença de Alzheimer não foi alterado ou melhorado significativamente na última década (STRAC et al., 2021).

Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), cujo mecanismo de ação consiste no bloqueio da neurotransmissão entre as fendas sinápticas dos neurônios, atuando como agonista ou antagonista no sistema nervoso central, impede a degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh), principal responsável pelos processos motores, cognitivos e da memória (ARAÚJO et al., 2016). Existem quatro medicamentos aprovados: donepezil, galantamina e rivastigmina (fármacos utilizados na fase leve a moderada) e memantina (fase moderada a grave da doença), que atua como antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (STRAC et al., 2021).

O sistema colinérgico está envolvido no processo de cognição. A disfunção deste sistema é responsável por várias demências, uma das quais é a DA. O déficit colinérgico também altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica causando transporte errôneo de metabólitos e dificultando a remoção da placa amilóide, piorando o quadro da doença. A alteração no Ca^{2+} receptor permeável da acetilcolina, pode causar prejuízo na integridade sináptica. A expressão da acetilcolina transferase é reduzida e a da acetilcolinesterase (AChE) é aumentada, contribuindo para a depleção da acetilcolina e agravamento da demência (KHAN et al., 2020).

A patogênese da DA está principalmente correlacionada com a proteína precursora de amilóide (APP), uma transmembrana integral na via de processamento de proteínas. Mutações na APP, presenilina 1 (PSEN1) e presenilina (PSEN 2), são as principais causas do início precoce da DA (NAOMI et al., 2022). Outros fatores, como estilo de vida, envelhecimento, dieta, ambiente e expressão do gene Apolipoproteína (ApoE4) (alelo responsável pelo aumento na predisposição ao Alzheimer), contribuem para o início tardio da DA. Além disto, há uma perda de

neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral e os níveis desse neurotransmissor também são menores, sendo assim, a serotonina está envolvida na patogênese desta doença (KHAN et al., 2020).

O prejuízo causado pela perda de neurônios acarreta deficiências significativas de memória, cognitivas e motoras. Além disto, resulta também na disfunção sináptica e fios de neurópilos que estão intimamente associados à DA (NAOMI et al, 2021). A degradação das vias anatômicas, incluindo mutações de proteínas precursoras de amilóide (PPA), podem contribuir para o desenvolvimento da DA. Entretanto, destaca-se o risco subjacente à neuroinflamação, que pode ser ativada por diferentes situações, incluindo infecções patogênicas crônicas, estresse prolongado e síndrome metabólica (SARASUA et al., 2020).

3.2 Indivíduo idoso

O processo de envelhecimento ocasiona alterações fisiológicas que podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica de vários medicamentos. O aumento do tecido adiposo, a perda de massa muscular e de água corporal, e a redução do *clearance* renal (DEBEKE et al., 2021). Apesar das alterações mencionadas acontecerem em todos os idosos e ser esperado, o processo de envelhecimento não se dá de forma homogênea entre esta população. Indivíduos com a mesma idade e mesmas comorbidades podem apresentar capacidades funcionais completamente variáveis entre si (LIMA, 2020).

A presença de múltiplas doenças crônicas não transmissíveis e suas sequelas podem acarretar declínio da aptidão física e da capacidade funcional, tornando os idosos dependentes de cuidados em atividades cotidianas, como se vestir, alimentar, etc. (PEREIRA et al., 2018). Outros fatores importantes são a demência e outras doenças degenerativas, que podem causar a rejeição, isolamento do idoso e abandono. Dessa forma, o idoso passa a demandar mais da família quanto à atenção diária. Devido a isto, existe a instituição de longa permanência para idosos, que têm como objetivo garantir a atenção integral às pessoas com mais de 60 anos, defendendo a sua dignidade e os seus direitos (ARAÚJO, 2019).

3.3 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é composta por aproximadamente 10^{13} microrganismos o que engloba cerca 1-2 kg em humanos adultos. São conhecidos um total de 2.172 espécies microbianas divididas em 12 filos em humanos, estão inclusos; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobiota*, *Fusobacterias*, *Cyanobacteria* e *Spirochetes*, sendo as espécies residentes no trato entérico, mutáveis a condição fisiológica do indivíduo junto a outras variantes como: Fatores genéticos, sexo, alimentação e outros, como tabagismo e local de residência, etc., logo; diferentes etnias apresentam diferentes microbiomas intestinal (ZHU et Al,2020).

A disbiose trata-se de um declínio comum do trato intestinal, definida como a perda dos microrganismos benéficos e expansão das cepas potencialmente nocivas ao organismo. Esse desequilíbrio microbiológico altera a relação de comensalismo e as modulações da saúde humana, considerando que a microbiota influencia outros órgãos além do sistema digestório e contribui para o desenvolvimento de diversas patologias devido a inflamação nos níveis intestinais, sistêmicos e no sistema nervoso central (SNC) e dessa forma influenciando nas características neurocomportamentais do indivíduo. (DEBEK et Al,2020; TON et Al,2020).

Os distúrbios na microbiota intestinal resultam no aumento da produção de ácido biliar citotóxico secundário, principalmente a produção de ácido desoxicólico, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e se depositar no cérebro levando a apoptose das células neurológicas, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), inflamação e neurodegeneração. Devido à alteração no microbioma intestinal, as bactérias derivadas amilóides podem ultrapassar a trilha gastrointestinal e aumentar os níveis dessas toxinas pro inflamatórias (TNF α , IL10, IL6, IL17A, IL12p40, IL23p19 e IL22) (GENEROSO et Al., 2020).

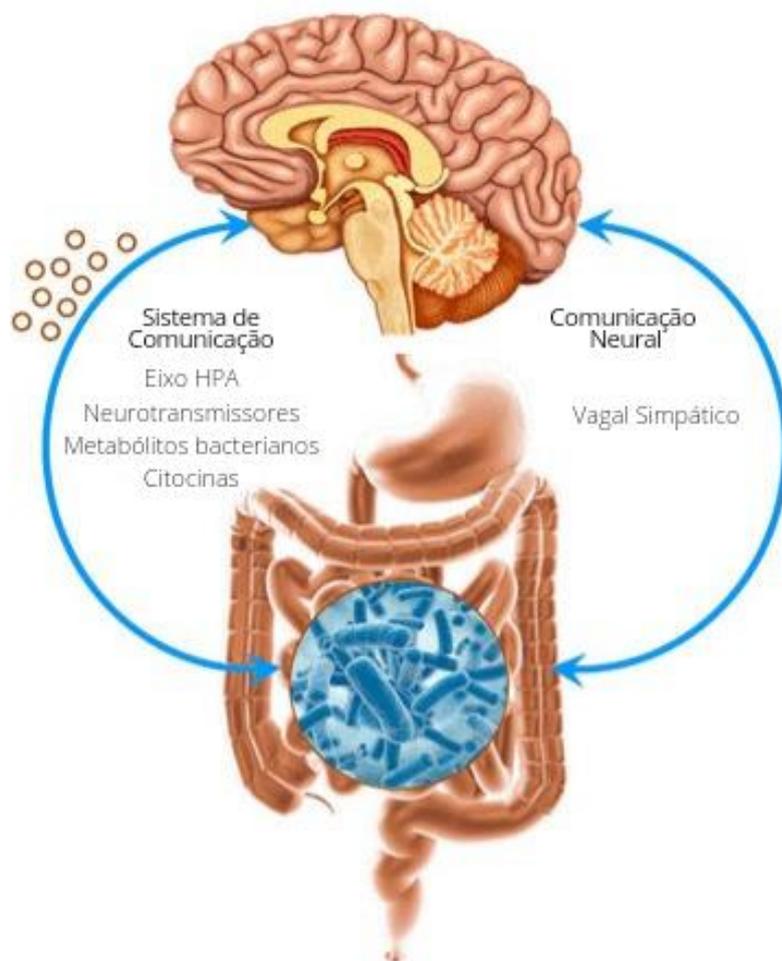
3.4 Eixo Intestino-Cérebro

O eixo cérebro-intestino reflete a comunicação bidirecional constante entre o SNC e o trato gastrointestinal. Essa interação envolve uma miríade de vias bioquímicas, neurológicas e endócrinas. Dentre os sistemas envolvidos, o SNC está em contínua conexão com a microbiota-intestinal. Os mecanismos dessa ligação incluem sinalização neural, imune, endócrina e metabólica (KOWALSKI; MULAK, 2019). Dessa forma, o microbioma visceral humano pode ser considerado “segundo

cerébro” dada a sua relação com diferentes distúrbios neurodegenerativos (ZHU et Al,2020; SOCHOCKA et Al,2019).

A microbiota intestinal pode afetar a função do SNC através da síntese direta dos neurotransmissores e neuromoduladores cujo as moléculas atuam no tecido cerebral e controlam as atividades neurológicas (figura 2) (OLST et al., 2022). Alterações ao longo do eixo cérebro-intestino-microbiota podem contribuir significativamente para diferentes comorbidades e levar o indivíduo a apresentar quadros neuropsiquiátricos como ansiedade, bipolaridade, comprometimento da memória, problemas de depressão maior, distúrbios cognitivos ou mesmo de caráter neurodegenerativo, como a DA, Doença de Parkinson (DP), Esclerose múltipla (EM) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (GERENOSO et al., 2020; GIOVANNINI et al., 2021).

Figura 2. Interação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro.



. **Fonte:** Adaptado de SALAME, 2021.

3.5 Microbiota, Disbiose e Alzheimer

A microbiota apresenta várias relações frente as vias inflamatórias no organismo, sua alteração influencia a síntese das proteínas sinalizadoras atuantes na progressão da DA. O acúmulo de bactérias pró inflamatórias como: *Verrucomicrobia*, *Escerchia/Shigella*, *Proteobacteria* e *Pseudomonas aeruginosa* induzem inflamação sistemática local e torna propício a permeabilidade do trato gastrointestinal e da barreira hematoencefálica, o que agrava a má formação de placas A β . Além disso, os metabólitos microbianos apresentam função modulatória no estado oxidativo do SNC; a baixa de butirato potencializa a disfunção mitocondrial, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio (SHABBIR et al., 2021).

Indivíduos infectados por bactérias, como: a pneumonia clamídia, *Borrelia burgdorferi* e *Helicobacter pylori* apresentaram níveis aumentados de A β -40 e A β -42, bem como um aumento nos níveis de mediadores inflamatórios associados à DA (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020). A relação envolve os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), metabólitos intestinais de origem microbiana como: ácido indol-3-acético, ácido indol 3-propiónico, indol-3-acetaldeído, ácido indol acrílico e indol-3-aldeído e metabólitos de triptofano, componentes bacterianos que podem ativar o sistema imunológico do hospedeiro (GERENOSO et al., 2020).

A síntese dos ácidos graxos de cadeia curta, promovidos pela microbiota, atua como substrato alternativo para o metabolismo energético prejudicando a DA. Com isto, os micróbios intestinais são necessários para a maturação da micróglia e a supressão da inflamação no cérebro (PLUTA et al., 2020). Os produtos bacterianos promovem à ação frente a regulação ao chamado miRNA-34 proinflamatório; (moléculas de microRNA) cujo à atividade causam declínio da proteína TREM-2 (receptor de gatilho expresso em célula microglial/mieloide-2), que por sua vez pode acarrear na deposição das placas de peptídeo A β -42 e progressão da DA (GUO et al., 2021).

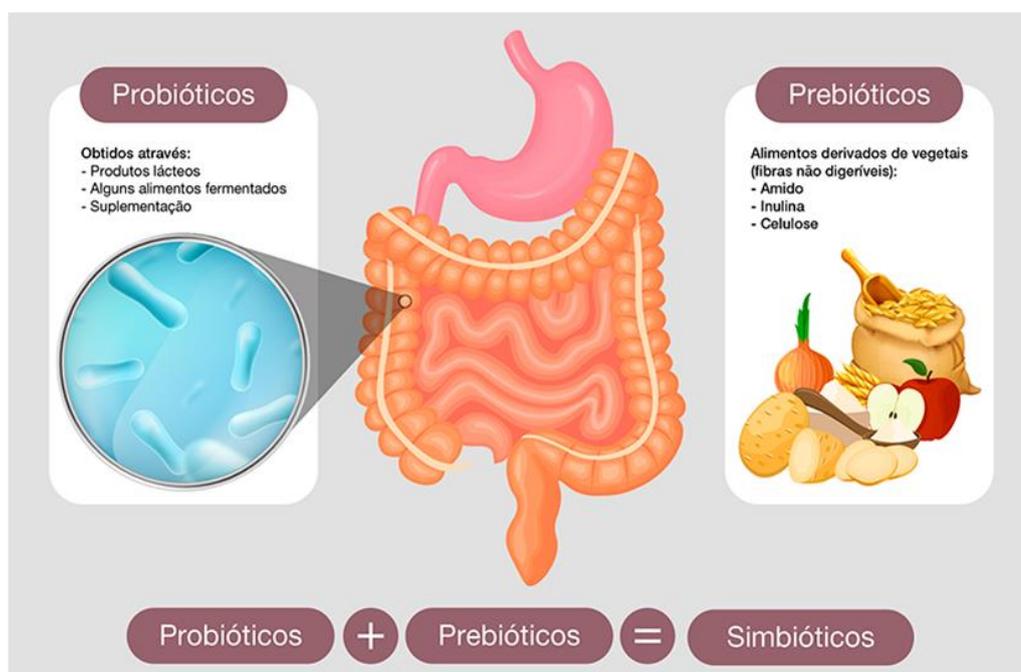
3.6 Probióticos

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que conferem um benefício à saúde do hospedeiro quando ingeridos em quantidades adequadas, que são compostos comumente por bactérias, como: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, cuja função consiste na digestão de fibras, produção de vitaminas, resultando numa

atividade saudável do sistema imunológico (COUTTS et al.2020). As fontes de probióticos podem ser de origem natural (leite fermentado naturalmente com grãos de kefir) ou sintética (através de processos fermentativos industriais presentes nas bebidas lácteas industrializadas com lactobacilos vivos) (figura 2) (TON et al., 2020).

Diferentemente, os prebióticos não são organismos vivos, sendo polissacarídeos de cadeia curta que apresentam uma estrutura química única, normalmente à base de oligossacarídeos de frutose encontrados nos alimentos. Sua função é promover a nutrição com a produção de bactérias saudáveis para a ação dos probióticos, viabilizando sua atividade no trato gastrointestinal. Podem ser facilmente obtidas através do consumo de alimentos simples como a banana, tomate, feijão, etc. (figura 2) (ATLANTE et al., 2020). Em suma, os prebióticos apresentam fibras alimentares não digeríveis que auxiliam na saúde do hospedeiro, aumentando seletivamente o crescimento e a atividade dos micróbios intestinais, especialmente dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (COUTTS et al., 2020).

Figura 2. Imagem ilustrativa exemplificando probióticos, prebióticos e simbióticos.



Fonte: Adaptado de Active Farmacêutica, 2022.

Os simbióticos comumente são compostos por bactérias e oligossacarídeos, estão disponíveis nas seguintes apresentações farmacêuticas: cápsulas, comprimidos

e pós, contendo uma combinação de bactérias benéficas e oligossacarídeos (figura 3) (COUTTS et al., 2020). Representam a conexão entre os probióticos e prebióticos, misturando microrganismos vivos e substratos seletivamente utilizados por microrganismo hospedeiro. Essa conexão tem a função de modular a estrutura e a composição da microbiota intestinal, restaurando a microbiota intestinal e coopera com a condição interna necessária para a vida imunológica, ou seja, homeostase intestinal (ZHU et al.,2021).

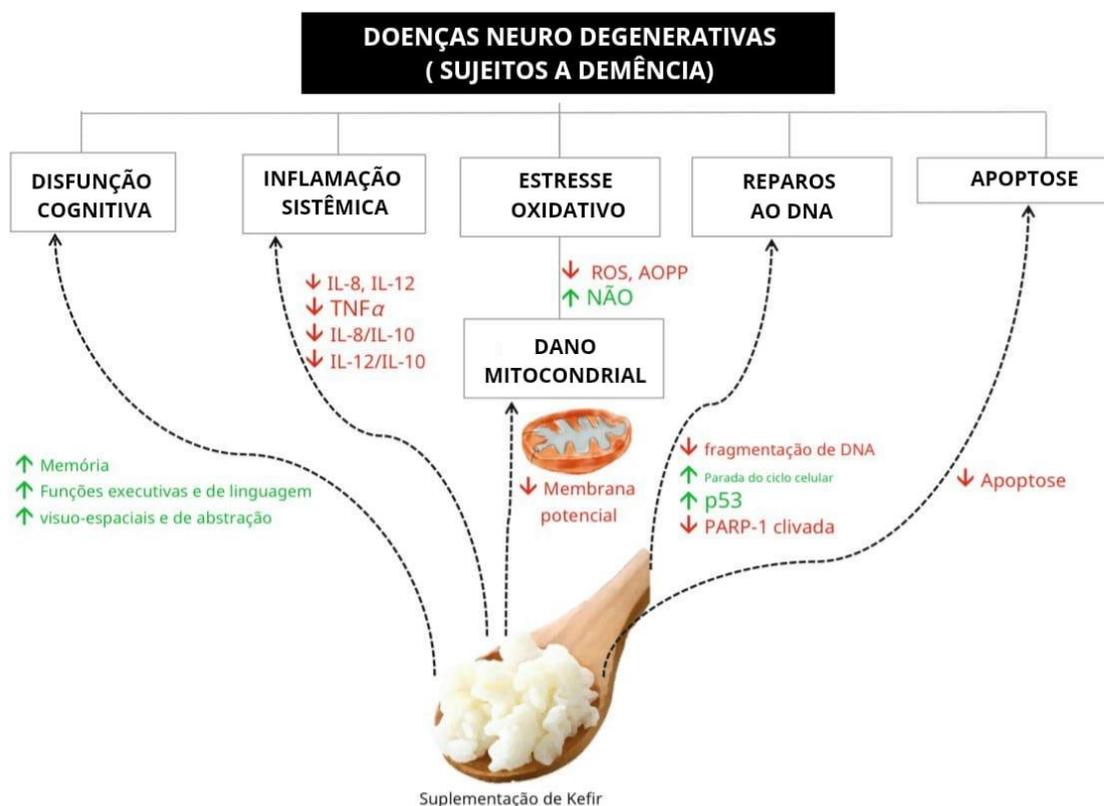
Figura 3. Exemplo ilustrativo de simbiótico.



Fonte: Adaptado Naturitas, 2022.

É possível que o uso de probióticos seja uma contribuição significativa no controle da rápida progressão das doenças degenerativas, promovendo importante redução da neuroinflamação, além da recuperação da função gastrointestinal, acarretando a diminuição de vazamentos intestinais. A orientação e o uso adequado de probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, e *Lactobacillus fermentum*, melhoram o desempenho cognitivo e alguns biomarcadores oxidativos e pró-inflamatórios. Uma dieta rica em proteínas acompanhada de hábitos não saudáveis como o sedentarismo, o alto consumo de álcool e outros fatores ambientais causam desequilíbrio intestinal (PEREIRA et al., 2021).

Figura 2. Esquema simplificado dos principais efeitos após 90 dias com suplementação de kefir em pacientes com Alzheimer.



Fonte: Adaptado de MARQUES et al., 2020.

A disfunção do trato gastrointestinal, conhecida como disbiose, evento facilitador da penetração de moléculas pró-inflamatórias por intermédio da barreira epitelial na corrente sanguínea, que atingem o SNC e causam a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), ocasionando a neuroinflamação crônica. A disbiose está relacionada ao desequilíbrio entre os microrganismos saudáveis e os patogênicos, tornando o hospedeiro vulnerável ao surgimento de várias doenças, gerando metabólitos indesejáveis e a consequente redução da imunidade. Logo, as estratégias terapêuticas com base na utilização de suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos (a combinação de prebióticos com probióticos) se mostram promissoras em relação aos amplos efeitos desses biofármacos na microbiota intestinal e na fisiologia do hospedeiro (ARORA et al., 2020).

3.7 Atenção Farmacêutica na Doença de Alzheimer

A Atenção Farmacêutica é uma prática profissional que se baseia na provisão responsável da farmacoterapia, com a finalidade de alcançar resultados efetivos em

resposta ao tratamento prescrito, e assim melhora a qualidade de vida do usuário. Busca resolver ou prevenir os problemas farmacoterapêuticos de forma documentada ou sistematizada. Além disso, engloba o acompanhamento do indivíduo visando responsabilizar-se junto deste, para que o fármaco prescrito seja eficaz e seguro, na posologia adequada e resulte no efeito terapêutico almejado (MOREIRA; JANSEN; SILVA, 2020).

A orientação farmacêutica promove maior adesão do indivíduo ao tratamento e controla a possibilidade de reações adversas. O farmacêutico possui a função de informar os cuidadores ou portadores com Doença de Alzheimer, em fase inicial da doença, e ainda independentes, a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico, estando atentos às reações adversas aos medicamentos e as interações medicamentosas, para assegurar a eficácia e segurança da terapêutica em cada um dos estágios na progressão da patologia ou no aparecimento das comorbidades e enfermidades, mesmo que não relacionadas a esta doença (RAYANNE; VERAS; LEITÃO, 2021).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

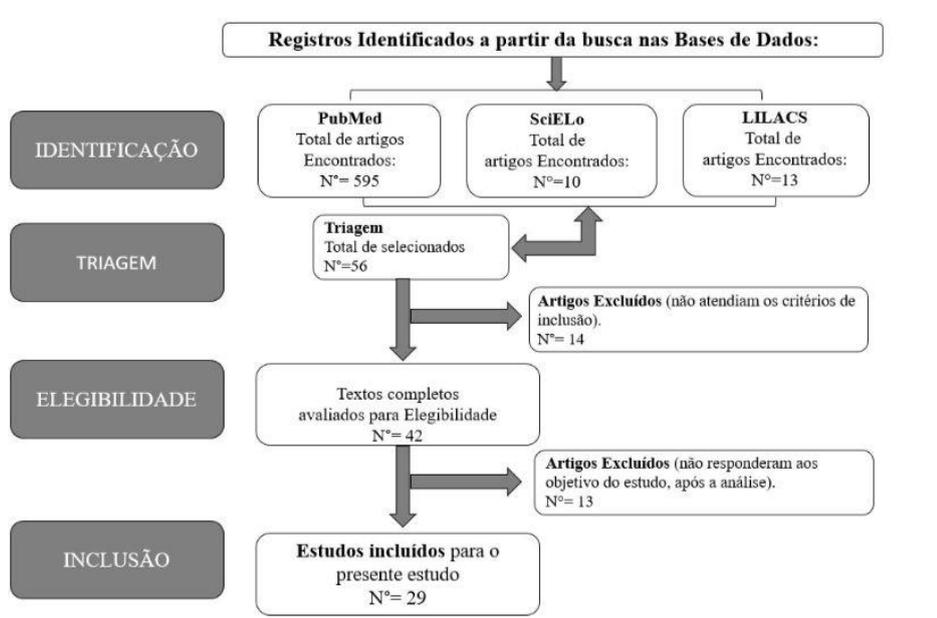
O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, com buscas realizadas em bases de dados. A pesquisa foi realizada em meados de fevereiro de 2022, nos seguintes sites: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), com os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) “população idosa”, “alzheimer” e “probióticos”; na busca avançada do PubMed-Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line) e no SciELO, foram utilizados os descritores MeSH (Medical Subject Headings) “probiotics”, “elderly cognition” e “Alzheimer's”, com utilização do Operador Booleano “AND”. As buscas se restringiram as publicações dos últimos 5 anos, e com idioma inglês e português.

De início selecionou-se os trabalhos que tinham um título relevante e informações pertinentes em seus resumos. Os estudos selecionados foram de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram trabalhos que apresentaram clareza nos dados consistentes sobre os probióticos relacionados a população idosa com Alzheimer;

Os critérios de exclusão – trabalhos com publicação inferior ao ano de 2017, relatos de casos e informações direcionadas a uma população específica (figura 3).

Figura 3. Fluxograma referente ao resultado das buscas nas bases de dados.

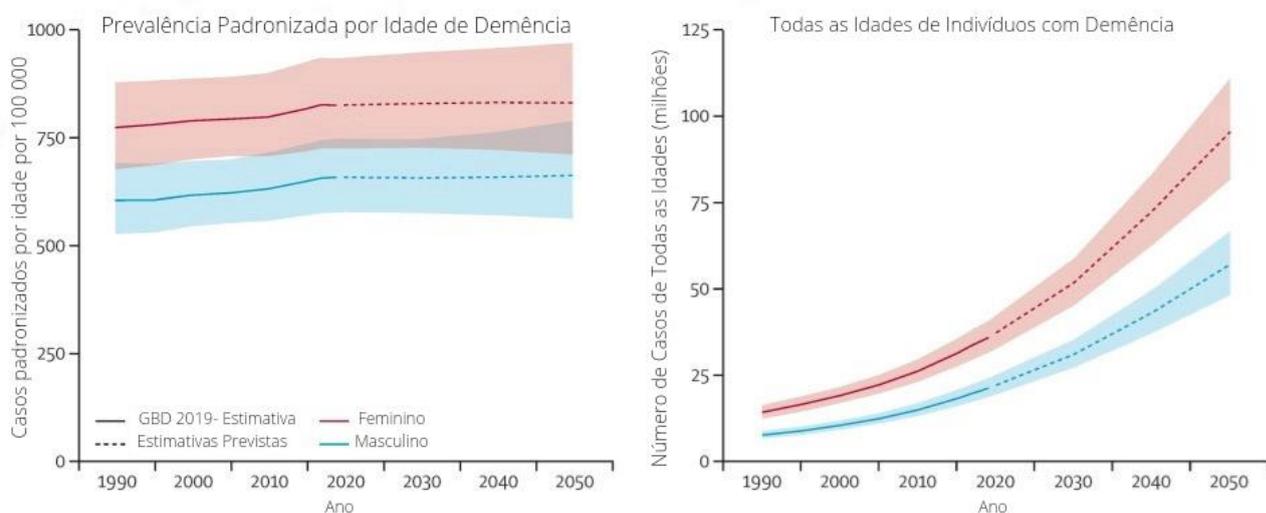


Fonte: Autores, 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A incidência da doença de Alzheimer (DA), é de aproximadamente 50 milhões de pessoas que vivem com demência em todo o mundo. Notavelmente, ocorre um novo caso a cada 3 segundos, e o número está previsto para aumentar para 152 milhões de pessoas até 2050 (gráfico 1), resultando em um enorme encargo econômico, referente ao impacto na alteração do estilo de vida para os pacientes e suas famílias (DEN et al., 2020). Este custo total estimado mundialmente foi de US\$ 1 trilhão e aumentará para US\$ 2 trilhões até 2030. Sendo assim, a patologia da DA é complexa e as síndromes demenciais são um desafio global crescente (LEBLHUBER et al., 2018).

Gráfico 1. Evolução do acometimento dos indivíduos por Prevalência global padronizada por idade da doença de Alzheimer e outras demências por sexo.



Fonte: Global Burden of Disease, 2018.

Embora a patologia de Alzheimer seja diagnosticada clinicamente em adultos com 65 anos ou mais, começaram a reconhecer a importância de os idosos relatarem suas próprias experiências de problemas de memória e pensamento, sem (ou antes) um exame formal por um médico. Essa experiência pessoal é chamada de declínio cognitivo subjetivo e pode indicar um estágio inicial da DA (ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER, 2019). Com a detecção precoce do comprometimento cognitivo, é possível melhorar o prognóstico do paciente, garantir o acompanhamento de sua saúde mental e retardar a evolução da doença (RAMOS et al., 2021).

Ramos et al (2021) realizaram um estudo com equipes colaborativas interdisciplinares envolvendo farmacêuticos comunitários, médicos da atenção primária e neurologistas para avaliar a detecção precoce do comprometimento cognitivo. Foi identificado que o cuidado direto ao paciente prestado pelo farmacêutico, tem efeitos favoráveis nos resultados do paciente e que a incorporação do farmacêutico como membro da equipe de saúde é uma solução para melhorar a assistência médica considerando a farmácia comunitária como porta de entrada no sistema de saúde e dessa forma, aproveitar a sua proximidade com o indivíduo, bem como a relação farmacêutico-paciente (RAMOS et al., 2021).

Khan et al (2020) destacaram que a demência é um comprometimento cognitivo adquirido que interfere nas habilidades sociais e ocupacionais. Além disso, o

marcador do comprometimento cognitivo leve não é considerado como demência. Um conceito relacionado, conhecido como Comprometimento Cognitivo Sem Alzheimer (CCSA) possui a ausência de demência. Assim, uma distinção sutil entre ambos é o nível do próprio comprometimento cognitivo e, portanto, reflete nas respostas funcionais. O comprometimento cognitivo leve é sempre referido em um estágio inicial da DA na escala de deterioração global e a outro fator que compreende os critérios diagnósticos (PLUTA et al., 2020).

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência em populações idosas em todo o mundo. Sendo assim, a neuroinflamação é observada como outro fator relevante na patogênese, em estudos experimentais e clínicos, os dados demonstraram associações positivas entre citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-12) e a progressão da DA (TON et al., 2020). Além disso, investigações recentes de Naomi et al (2022) foi identificado que essas citocinas neuroinflamatórias podem comprometer a depuração de A β , acumulando essa proteína tóxica no cérebro. Assim, o equilíbrio de citocinas tem sido um importante alvo de pesquisa futuras para o entendimento da fisiopatologia da DA e identificação de novos potenciais alvos terapêuticos (ARORA et al., 2020).

Em relação ao perfil lipídico, o tratamento com estatinas tem demonstrado reduzir o risco de demência em estudos de coorte. Evidências sugerem que níveis elevados de colesterol total na meia-idade aumentam o risco de DA na vida adulta. Além disso, o colesterol HDL plasmático elevado tem sido associado observacionalmente a um risco aumentado de demência e DA. No entanto, um estudo com 19 anos de acompanhamento descobriu que os níveis de colesterol HDL na meia-idade estão inversamente associados com comprometimento cognitivo leve e demência no final da vida. Além disso, o colesterol LDL medido durante a meia-idade foi modestamente associado a um risco aumentado de demência de 10 anos (RAMOS et al., 2021).

O processo de neurodegeneração na DA é um fenômeno bioquímico dinâmico e multifacetado. A presença de oligômeros β amilóides solúveis (A β Os) induz disfunção sináptica devido à ativação de receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e

aumentos anormais nos níveis de Ca pós- sináptico²⁺, levando à excitotoxicidade (SUGANYA; SOO KOO, 2020). A farmacoterapia tem se mostrado ineficiente para impedir a progressão da DA através da prescrição de inibidores de colinesterase e/ou glutamato. Motivo pelo qual, têm se buscado tratamentos alternativos com a finalidade de proporcionar a melhora da qualidade de vida dos pacientes (GUO et al., 2021).

Sendo assim, os pró/prebióticos, como as bactérias do ácido láctico e a *Bifidobacterium*, destacam-se no seu emprego como ferramentas para suprimir a neuroinflamação (ZHU et al., 2021). Outro fato destacável seria que padrões alimentares saudáveis, caracterizados pela alta ingestão de prebióticos e probióticos e em combinação com outros nutrientes, retardam o declínio cognitivo e reduzem o risco da DA (quadro 1) (SALAMI, 2021). Diante disto, os produtos lácteos fermentados com probióticos contribuem no tratamento para a disbiose como, conjuntamente melhoram a função cognitiva em pacientes com DA, resultante da realização do consumo de alimentos adequados (PLUTA et al., 2020).

Quadro 1. Principais evidências derivadas dos estudos selecionados com ênfase no impacto dos probióticos na função cognitiva dos idosos com DA.

Autores/Ano	Método de Estudo	País	Probióticos na função cognitiva na DA
Den et al. (2020)	Estudo de meta-análise.	China.	O consumo de probióticos melhorou a cognição em indivíduos com DA ou comprometimento cognitivo leve, através da diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios e oxidativos.
Zhu et al. (2021)	Revisão sistemática e meta-análise	China.	Os probióticos, quando suplementados em quantidades adequadas por 12 semanas ou mais, podem melhorar a função cognitiva em indivíduos com MCI ou DA. No entanto, é necessário, mais estudos de longo prazo e em larga escala para investigar os efeitos neuroprotetores dos probióticos em diferentes estágios da DA.
Guo et al. (2021).	Revisão sistemática.	China.	Apesar das evidências atuais de suporte sobre o potencial terapêutico dos probióticos, mais estudos são necessários para desenvolver uma formulação probiótica eficaz e segura para a prevenção ou tratamento da DA.
Debek et al. (2021)	Revisã sistemática.	Polônia.	Ensaio clínico envolvendo intervenções dietéticas e suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos mostraram que há premissas para a afirmação de que esses fatores podem melhorar as funções cognitivas.
Naomi et al. (2022)	Revisão sistemática.	Malásia.	A diversidade microbiana com o estado cognitivo e a progressão da doença em pacientes com DA podem fornecer resultados prognósticos valiosos.
Pluta et al. (2020)	Revisão sistemática.	Polônia.	Os pacientes com 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 neuroinflamação. <u>Mais pesquisas são necessárias para esclarecer se os amilóides derivados de bactérias estão envolvidos no desencadeamento e/ou progressão da doença de Alzheimer.</u>
Arora et al. (2020)	Revisão sistemática.	Canadá	Os probióticos, prebióticos ou simbióticos têm potencial como novos profiláticos biológicos no tratamento da DA, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sua capacidade de melhorar a cognição e atividade metabólica, bem como sua capacidade de produzir metabólitos para a permeabilidade da barreira intestinal e cerebral.
Ton et al. (2020)	Estudo de investigação clínica.	Brasil.	Demonstram que o kefir melhora os déficits cognitivos, o que parece estar relacionado a três fatores importantes da DA – inflamação sistêmica, estresse oxidativo e dano às células sanguíneas – e pode ser uma terapia adjuvante promissora contra a progressão da DA.
Frausto et al. (2021)	Ensaio clínicos.	Estados Unidos.	Estudos, tanto em modelos animais quanto em humanos, demonstram que a dieta influencia de forma robusta no comportamento/função cognitiva e o risco de declínio cognitivo associado à idade e DA. Sendo assim, as mudanças induzidas pela dieta no microbioma intestinal podem ser um mecanismo importante pelo qual a dieta influencia o cérebro.
Leblhuber et al. (2018)	Estudo de campo.	Áustria.	Os resultados mostram que a suplementação de pacientes com doença de Alzheimer com um probiótico multi_espécies influencia a composição das bactérias intestinais, bem como o metabolismo do triptofano no soro.
Coutts et al. (2020).	Revisão sistemática.	Inglaterra	Relataram sobre humor e cognição. Estudos em animais apoiam a teoria da regulação intestino-cérebro dos sintomas cognitivos e indicaram que a suplementação de simbióticos pode ajudar a neutralizar a perda de memória relacionada à idade e que as mudanças na microbiota intestinal estão associadas à evasão social e depressão em camundongos.
Suganya; Soo-Koo. (2020).	Revisão sistemática.	Coreia do Sul.	A presença de probióticos e prebióticos ou a combinação de ambos foi capaz de melhorar as complicações neurológicas, aumentando a produção de ácidos graxos de cadeia curta e neuroquímicos, reduzindo a permeabilidade intestinal e modulando a composição microbiana intestinal, as vias imunológicas, metabólicas e neurais.
Hutchinson et al. (2021).	Revisão Sistemática.	Suécia.	Os estudos sugeriram que os probióticos podem influenciar os circuitos cerebrais subjacentes ao controle emocional em adultos saudáveis. Devido ao papel potencial dos probióticos em afetar o humor geral e o bem-estar, é necessário investigar mais os efeitos em idosos em estudos mais suficientemente aprofundados.

Fonte: Autores, 2022.

De acordo com os resultados apresentados no quadro 1, é pertinente destacar sobre a diversidade de países que fazem o uso deste tratamento complementar, utilizando os pró/prebióticos na doença de Alzheimer (DA). Os estudos, constataram que a suplementação desta terapia, impactou positivamente o bem-estar, diminuindo os escores de ansiedade, depressão, diminuindo a ansiedade em participantes que sofrem de indigestão e dor abdominal (HUTCHINSON et al., 2021). Os ensaios clínicos envolvendo suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos têm demonstrado que há premissas para a afirmação de que esses fatores podem melhorar as funções cognitivas (DEBEK et al., 2021).

A avaliação das funções cognitivas moduladas por probióticos tem sido alvo de vastas investigações pré-clínicas e clínicas. As investigações que medem os índices cognitivos têm sido realizadas tanto em condições saudáveis quanto em condições de doença. Os aspectos cognitivos das ações probióticas incluem principalmente aqueles realizados em modelos animais de doenças cerebrais e distúrbios neurológicos humanos que são diretamente relevantes para a cognição por exemplo, DA e demência. No entanto, os probióticos multiespécies (constituídos por uma combinação de várias cepas de gêneros específicos) podem aumentar a eficácia nos resultados (SALAMI, 2021).

Na pesquisa de Aurora et al (2020) interpretam que os probióticos demonstraram um potencial significativo na desaceleração da progressão da doença de Alzheimer quando consumidos como um suplemento isolado. De fato, suas propriedades anti-inflamatórias clinicamente testadas, propriedades antioxidantes, bem como sua capacidade de aumentar a aptidão cognitiva de um paciente, tornaram-se o principal fator impulsionador por trás da investigação da utilidade terapêutica geral. Isto ocorre devido à microbiota intestinal manter o ambiente gastrointestinal estável, auxiliando em muitas funções digestivas, imunológicas e cognitivas humanas (AURORA et al., 2020).

Coutts e seus colaboradores (2020) destacam que há evidências limitadas de que os probióticos podem melhorar a cognição em idosos com comprometimento cognitivo pré-existente, mas não há evidências claras do benefício dos probióticos, prebióticos e simbióticos (PPS), na função física, fragilidade, humor, tempo de

hospitalização e mortalidade. Tendo em vista que com o envelhecimento, ocorre o declínio progressivo de todos os processos fisiológicos do corpo humano. Sendo assim, os idosos são mais propensos a possuir comorbidades, sendo considerado um fator que pode alterar os resultados dos probióticos, prebióticos e simbióticos (SUGANYA; S00 KOO, 2020).

Debek et al (2021) indicam que os simbióticos mostraram aumentar a biodisponibilidade de metabólitos antioxidantes produzidos microbianamente, aumentando a atividade dos sistemas antioxidantes e melhorando a função cognitiva entre pacientes com DA. Os autores Hutchinson et al (2021) identificam que a suplementação de probióticos parece afetar positivamente a imunosenescência. Além disto, este tratamento complementar, pode neutralizar a produção reduzida de células T virgens e o acúmulo de células T de memória comumente associado ao envelhecimento (HUTCHINSON et al., 2021).

Embora a administração de prebióticos ou probióticos isoladamente tenha se mostrado promissora como profilática para DA, a biodisponibilidade e a bioatividade dos prebióticos dependem fortemente da diversidade da microbiota intestinal (ARORA et al., 2020). Além da melhora cognitiva, a suplementação de probióticos alterou a estrutura e composição da microbiota fecal. Já os avanços dos resultados, estão associados ao número de cepas probióticas usadas, à dosagem e duração da intervenção e à gravidade da doença (quadro 2) (Frausto et al, 2021).

Quadro 2. Probióticos como potenciais terapêuticos para DA.

Cepa Probiótica	Método de Estudo	Efeito Terapêutico
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> durante	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado.	Influência positiva nos marcadores de resistência à insulina, nível plasmático de malondialdeído e níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade.
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Estudo experimental.	Influencia positivamente os níveis de citocinas inflamatórias plasmáticas, restaura o sistema de proteassoma de ubiquitina e autofagia, reduz a carga A β e melhorar a atrofia cortical em camundongos com DA.
<i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Estudo de meta-análise.	Efeitos anti-inflamatórios através da modulação da via da quinurenina de degradação do triptofano.
<i>Bifidobacterium breve</i>	Estudo experimental.	Restauram as alterações induzidas por A β na expressão de inflamação e genes imunorreativos no hipocampo, também

		ocasionam o aumento no nível plasmático de acetato, o que poderia aliviar parcialmente os déficits comportamentais em camundongos.
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Estudo clínico.	Elevaram a função cognitiva de idosos com DA, em comparação com o grupo placebo.
<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Estudo clínico.	Melhoraram a saúde cognitiva e mental, bem como alteraram a composição da microbiota intestinal em idosos saudáveis da comunidade.

Fonte: A autoria dos autores baseado em Guo et al., 2021. Debek et al., 2021.

Na pesquisa realizada por Debek et al (2021) a teoria “psicobiótica” indica que os probióticos têm um resultado potencial e positivo na saúde mental. Os efeitos desta terapia em idosos, incluem mudanças na composição e atividade da microbiota intestinal, especialmente por promover o crescimento de *bifidobactérias* e *lactobacilos*. O gênero *Bifidobacterium* e a espécie, *Lactobacillus spp.* são mais frequentemente usados como potenciais psicobióticos. No entanto, é importante destacar que nem todos os probióticos têm potencial psicobiótico. Tendo em vista que, é necessário pesquisas de cepas eficientes, para garantir novas estratégias probióticas eficazes para a DA. (ZHU et al., 2021).

Saji et al (2019) estudaram 128 pacientes de uma clínica de memória, dos quais 94 foram classificados como não dementes e 34 como dementes. Os autores mostraram uma porcentagem menor de *Bacteroides* no grupo com demência. Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, foram mais frequentes no grupo com demência, o que foi inesperado por causa de suas propriedades pró-saúde. Outro resultado surpreendente foi que a razão *Firmicutes/Bacteroidetes*, serem significativamente maior no grupo com demência. No entanto, deve-se ressaltar que os autores incluíram pacientes com declínio cognitivo leve no grupo não demente, o que pode ter influenciado os resultados (SAJI et al., 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos analisados, conclui-se que o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer é de extrema importância por permitir o acesso a opções de tratamento e cuidado com boa relação custo-benefício. Além disto, foi evidenciado que o farmacêutico comunitário inserido na equipe interdisciplinar possui papel

essencial para o acompanhamento farmacoterapêutico e identificação do comprometimento cognitivo leve. Tendo em vista que a farmácia é um estabelecimento de saúde que está mais próximo da população.

O impacto no uso de probióticos em idosos, melhora significativamente a cognição em indivíduos com a doença de Alzheimer, possivelmente através da diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios e oxidativos. Considerando quanta literatura surgiu apoiando probióticos, prebióticos e simbióticos como soluções potenciais para a DA, há muito trabalho a ser feito para elucidar seus mecanismos de ação e explorar ainda mais a sobreposição entre a DA e a pesquisa de microbiomas.

Assim, no futuro, mais ensaios clínicos devem ser realizados para detectar alterações específicas da DA na microbiota intestinal que podem fornecer novos resultados para um alvo terapêutico ideal. Além disso, estudos em larga escala que associam a diversidade microbiana com o estado cognitivo e a progressão da doença em pacientes com DA podem fornecer resultados prognósticos valiosos. Embora os estudos se mostrem promissores são necessárias novas pesquisas referentes aos probióticos, principalmente com a população idosa a fim de assegurar o tratamento e garantir uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Thainá Pereira de; MENEZES, Maria Emília da Silva; SOUZA, Júlia Beatriz Pereira de; MEDEIROS, Francinalva Dantas de. Doença de Alzheimer mecanismos moleculares e tratamento farmacológico: uma revisão. 2019.

ARORA, Karan; VERDE, Miranda; PRAKASH, Satya. O microbioma e a doença de Alzheimer: potencial e limitações das formulações prebióticas, simbióticas e probióticas. **Fronteiras em Bioengenharia e Biotecnologia**, p. 1411, 2020.

ATLANTE A; AMADORO G, BOBBA A, LATINA V. Alimentos Funcionais: Uma Abordagem para Mecanismos Modulares Moleculares da Doença de Alzheimer. *Células*, v.9, n.11, pág. 2347, 2020.

BIAŁECKA-DEBEEK A; GRANDA D; SZMIDT MK; ZIELIŃSKA D. Microbiota intestinal, intervenções probióticas e função cognitiva em idosos: uma revisão do conhecimento

atual. **Nutrientes**, v. 13, n. 8, pág. 2514, 2021.

CARNELOZ, Caio Oliveira. Auxílio no diagnóstico da doença de Alzheimer a partir de imagens de gestão de competição e cooperação entre as imagens. 2019.

COUTTS, L; IBRAHIM, K; TAN, Q. Y; LIM, S. E. R; COX, N. J; ROBERTS, H. C. Os probióticos, prebióticos e simbióticos podem melhorar os resultados funcionais para idosos: uma revisão sistemática. *Medicina geriátrica europeia*, 11(6), 975-993, 2020.

DEN H; DONG X; CHEN M; ZOU Z. Eficácia dos probióticos na cognição e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em adultos com doença de Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve – uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Envelhecimento (Albany NY)**, v. 12, n. 4, pág. 4010, 2020.

FRAUSTO, Dulce; FORSYTH, Christopher; KESHAVARZIAN, Ali; VOIGT, Robin. Regulação Dietética do Eixo Intestino-Cérebro na Doença de Alzheimer: Importância dos Metabólitos da Microbiota. **Frontiers in neuroscience**, 15, 2021.

FULOP T; TRIPATHI S; RODRIGUES S; DESROCHES M; BUNT T; EISER A; BERNIER F; BEAUREGARD PB; BARRON AE; KHALIL A; PLOTKA A; HIROKAWA K; LARBI A; BOCTI C; LAURENT B; FROST EH; WITKOWSKI JM. Direcionamento da Imunidade Antimicrobiana Prejudicada no Cérebro para o Tratamento da Doença de Alzheimer. **Doença e Tratamento Neuropsiquiátrico**, v. 17, p. 1311, 2021.

GENEROSO, J. S; GIRIDHARAN, V. V; LEE, J; MACEDO, D; BARICHELLO, T. O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro nos distúrbios neuropsiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**.43, 293-305, 2020.

KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H; KUMAR, Maushmi S. Recentes avanços na patogênese, diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, pág. 1106-1125, 2020.

LEBLHUBER F; EHRLICH D; STEINER K; GEISLER S; FUCHS D; LANSER L; KURZ K. A imunopatogênese da doença de Alzheimer está relacionada à composição da microbiota intestinal. **Nutrientes**, v. 13, n. 2, pág. 361, 2021.

LEBLHUBER F; STEINER K; SCHUETZ B; FUCHS D; GOSTNER JM. Suplementação de probióticos em pacientes com demência de Alzheimer - um estudo de intervenção exploratório. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 12, pág. 1106-1113, 2018.

MEGUR A; BALTRIUKIENĖ D; BUKELSKIENĖ V; BUROKAS A. O Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro e a Doença de Alzheimer: A culpa é da neuroinflamação?. **Nutrientes**, v. 13, n. 1, pág. 37, 2020.

MIZIAK, Bárbara; BŁASZCZYK, Barbara; CZUCZWAR, Stanisław J. Algumas drogas candidatas para farmacoterapia da doença de Alzheimer. **Farmacêutica**, v. 14, n. 5, pág. 458, 2021

NAOMI, Ruth; EMBONG, Hashim; OTHMAN, Fezah; GHAZI, Hasanain Faisal; MARUTHEY, Nithiyah; BAHARI, Hasnah. Probióticos para a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Nutrientes**, v. 14, n. 1, pág. 20, 2021.

PLUTA, R; UŁAMEK-KOZIOŁ, M; JANUSZEWSKI, S.; CZUCZWAR, S. J. Microbiota intestinal e pro/prebióticos na doença de Alzheimer. **Envelhecimento (Albany NY)**, v. 12, n. 6, pág. 5539, 2020.

RAMOS, Hernán. Conhecimento dos Farmacêuticos sobre Fatores Associados à Demência: A Lista de Conhecimentos de Demência de A a Z. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v. 18, n. 19, pág. 9934, 2021.

SALAMI, Mahmoud. Interação de bactérias boas e sistema nervoso central: aspectos cognitivos e considerações mecanicistas. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 25, 2021.

SHABBIR U; ARSHAD MS; SAMEEN A; Oh DH. Conversa cruzada entre intestino e cérebro na doença de Alzheimer: o papel das estratégias de modulação da microbiota intestinal. **Nutrientes**, v. 13, n. 2, pág. 690, 2021.

SHARMA, V. K.; SINGH, T G.; GARG, N.; DHIMAN, S.; GUPTA, S.; RAHMAN, M.; & ABDEL-DAIM; M. M. Disbiose e doença de Alzheimer: um papel para o estresse crônico?. **Biomoléculas**, v. 11, n. 5, pág. 678, 2021.

STRAC, Dubravka Svob; KONJEVOD, Marcela; SAGUD, Marina; PERKOVIC, Matea Nikolac; ERJAVEC, Gordana Nedic; VUIC, Barbara; SIMIC, Goran; VUKIC, Vana; MIMICA, Ninoslav; PIVAC, Nela. Personalizando o cuidado e tratamento da doença de Alzheimer: uma visão geral. **Farmacogenômica e Medicina Personalizada**, v. 14, p. 631, 2021.

SUGANYA, Kanmani; KOO, Byung Soo. Eixo Intestino-Cérebro: Papel da Microbiota Intestinal em Distúrbios Neurológicos e Como os Probióticos/Prebióticos Modulam Beneficiamente as Vias Microbianas e Imunes para Melhorar as Funções Cerebrais. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 21, n. 20, pág. 7551, 2020.

TON, Alyne Mendonça Marques. Estresse oxidativo e cognição em pacientes com doença de Alzheimer: efeitos da suplementação simbiótica. 2020.

WU S; LIU X; JIANG R; YAN X; LING Z. Papéis e mecanismos da microbiota intestinal em pacientes com doença de Alzheimer. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 2021.

ZHU, F.; LI, C.; CHU, F.; TIAN, X.; & ZHU, J. Disbiose alvo de micróbios intestinais como uma futura manipulação terapêutica na doença de Alzheimer. **Frontiers in Aging Neuroscience**, p. 302, 2020.

ZHU, G.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; CHEN, W.; & WANG, G. Probióticos para comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e meta-análise. **Alimentos**, v. 10, n. 7, pág. 1672, 2021.

¹ Prof^a Ma. Janira Maria. E-mail para contato: janirajmna@gmail.com