

Importância do uso de probióticos na modulação da microbiota intestinal para a melhora cognitiva em pacientes com Alzheimer

Importance of using probiotics in modulating the intestinal microbiota for cognitive improvement in patients with Alzheimer's

Importancia del uso de probióticos en la modulación de la microbiota intestinal para la mejora cognitiva en pacientes con Alzheimer

Kalidja da Conceição Rebouças de Souza Guedes¹, Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹, Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos do uso de probióticos na modulação da microbiota de pacientes com doença de Alzheimer. **Métodos:** Foi realizada uma Revisão Integrativa com base na questão “Quais os benefícios do uso de probióticos na modulação da microbiota em pacientes com DA?”. A pesquisa incluiu artigos completos publicados entre 2015 e 2025, em português e inglês, nas bases BVS, EMBASE, CAPES e PubMed. 10 estudos foram categorizados por ano, título, periódico e base de dados, para a análise minuciosa. **Resultados:** Foram obtidos 10 artigos, em que 60% foram publicados em revista A1, 100% publicados em inglês, com o ensaio clínico randomizado presente em 30% dos artigos, além disso, 100% dos trabalhos tratavam sobre os benefícios dos probióticos com os domínios cognitivos. A modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos demonstrou impacto positivo na cognição. Esses resultados reforçam a teoria do eixo intestino-cérebro, onde alterações na microbiota influenciam a função cognitiva. Além disso, os probióticos podem auxiliar no controle da inflamação e no equilíbrio neuroquímico, processos essenciais no contexto da DA. **Considerações finais:** A suplementação com probióticos mostra-se promissora na modulação da microbiota de pacientes com DA, com efeitos benéficos na cognição e qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Prevenção de doenças, Probióticos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of probiotics on microbiota modulation in patients with Alzheimer's disease. **Methods:** An integrative review was conducted based on the question “What are the benefits of probiotics on microbiota modulation in patients with AD?”. The research included full articles published between 2015 and 2025, in Portuguese and English, in the BVS, EMBASE, CAPES and PubMed databases. Ten studies were categorized by year, title, journal and database for detailed analysis. **Results:** Ten articles were obtained, of which 60% were published in A1 journals, 100% were published in English, and 30% included randomized clinical trials. In addition, 100% of the studies addressed the benefits of probiotics in cognitive domains. Modulation of the intestinal microbiota by probiotics demonstrated a positive impact on cognition. These results reinforce the gut-brain axis theory, where changes in the microbiota influence cognitive function. In addition, probiotics may help control inflammation and maintain neurochemical balance, essential processes in the context of AD. **Final considerations:** Probiotic supplementation shows promise in modulating the microbiota of patients with AD, with beneficial effects on cognition and quality of life.

Keywords: Alzheimer's disease, Disease prevention, Probiotics.

¹ Centro Universitário UNIFIP (UNIFIP), Patos - PB.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos del uso de probióticos sobre la modulación de la microbiota de pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Métodos:** Se realizó una Revisión Integrativa basada en la pregunta “¿Cuáles son los beneficios del uso de probióticos en la modulación de la microbiota en pacientes con DA?”. La investigación incluyó artículos completos publicados entre 2015 y 2025, en portugués e inglés, en las bases de datos BVS, EMBASE, CAPES y PubMed. Se categorizaron 10 estudios por año, título, revista y base de datos para un análisis detallado. **Resultados:** Se obtuvieron diez artículos, de los cuales el 60% fueron publicados en una revista A1, el 100% publicados en idioma inglés, estando el ensayo clínico aleatorizado presente en el 30% de los artículos, además, el 100% de los trabajos trataron sobre los beneficios de los probióticos con los dominios cognitivos. La modulación de la microbiota intestinal a través de probióticos ha demostrado un impacto positivo en la cognición. Estos resultados refuerzan la teoría del eje intestino-cerebro, donde los cambios en la microbiota influyen en la función cognitiva. Además, los probióticos pueden ayudar a controlar la inflamación y el equilibrio neuroquímico, procesos esenciales en el contexto de la EA. **Consideraciones finales:** La suplementación con probióticos muestra resultados prometedores en la modulación de la microbiota de pacientes con EA, con efectos beneficiosos sobre la cognición y la calidad de vida.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Prevención de enfermedades, Probióticos.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo que se manifesta pelo declínio cognitivo e pelo comprometimento da memória (especialmente a anterógrada), o que prejudica as atividades diárias e provoca sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais (Brasil, 2017). A DA é a principal causa de demência (representando 60-70% dos casos) e afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (LONG JM e HOLTZMAN DM, 2019). Os principais sintomas clínicos incluem redução da capacidade de julgamento e comprometimento da memória, acompanhados de afasia, dificuldades em cálculos e agnosia (ANDRADE-GUERRERO J, *et al.*, 2023).

Caracterizada, principalmente, pelo acúmulo de placas do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e por emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada e mal dobrada. Esses acúmulos de neurônios causam danos às funções neuronais, o que resulta na degeneração dos neurônios e no declínio cognitivo progressivo (ABUBAKAR MB, *et al.*, 2022). Vários fatores, como estresse oxidativo, neuroinflamação, autofagia comprometida, senescência celular e dobramento incorreto de proteínas, estão relacionados ao envelhecimento cerebral e podem contribuir para o surgimento de doenças neurodegenerativas (SINGH R *et al.*, 2019).

Na DA, o acúmulo de espécies reativas provoca um desequilíbrio redox e neurotoxicidade induzida por $A\beta$ ou tau. O estresse oxidativo aumenta a formação e a agregação de $A\beta$, o que facilita a fosforilação e polimerização da proteína tau, o que agrava a doença. Além disso, níveis elevados de estresse oxidativo afetam os astrócitos, cuja função é manter a barreira hematoencefálica (BHE) e remover placas amiloides, resultando em uma diminuição da função da BHE e na eliminação do $A\beta$ (ISLAM MT, 2017; TCHEKALAROVA J e TZONEVA R, 2023).

O aumento das espécies reativas também estimula a transcrição de genes pró-inflamatórios e a liberação de citocinas (como IL-1, IL-6, TNF- α) e quimiocinas, o que estimula processos neuroinflamatórios. Essas reações inflamatórias, por sua vez, estimulam ainda mais a microglia e os astrócitos, produzindo grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que é o principal responsável pelo estresse oxidativo crônico (TCHEKALAROVA J e TZONEVA R, 2023).

O tratamento da DA envolve geralmente o uso de inibidores da acetilcolinesterase (IACHes), como donepezila, galantamina e rivastigmina. Esses medicamentos podem ser administrados isoladamente ou em combinação com a memantina, um antagonista dos receptores NMDA (RAYANNE P, *et al.*, 2021). Além disso, alguns medicamentos coadjuvantes costumam ser associados para melhora do quadro sintomático demencial, como o canabinoide e os probióticos.

De acordo com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (2001) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2001) os probióticos são "microorganismos vivos que, se administrados de forma adequada, oferecem um benefício à saúde do hospedeiro". A aplicação de probióticos têm demonstrado efeitos benéficos, tais como a eliminação competitiva de microorganismos patogênicos e a secreção de substâncias antimicrobianas. Além disso, os probióticos aumentam a capacidade de barreira epitelial, produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e outros metabólitos, restauram a homeostase da microbiota intestinal e apresentam uma atividade imunomoduladora.

A adição de bactérias probióticas de diversas espécies de *Lactobacillos* demonstrou efeitos benéficos em modelos animais. Esses efeitos incluem a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ e IL-1 β) e outros indicadores de inflamação (p-p65, COX-2 e iNOS), além da estimulação da defesa antioxidante pela via Nrf2, que estimula a expressão de glutatona redutase e glutatona S-transferase, bem como a ativação da superóxido dismutase e glutatona peroxidase (FANG X, *et al.*, 2021; GARBACS K, 2021; TSAI YC, *et al.*, 2021).

Além disso, os efeitos antienvelhecimento dos probióticos foram mediados pela alteração de diversas vias celulares. Isso significa a eliminação de marcadores moleculares de senescência (p16, p53), a manutenção da função mitocondrial (cadeia respiratória, potencial de membrana e transição de permeabilidade) e o aumento do número de mitocôndrias devido à regulação positiva da expressão de Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC1 α), Sirtuin 1 (SIRT1), Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF1) e Mitochondrial Transcription Factor A (TFAM), que estão intimamente relacionados à biogênese mitocondrial. Houve uma redução no encurtamento do telômero, estímulo à expressão de BDNF e fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc, além de inibição da ativação associada ao envelhecimento de Akt, mTOR e FOX3a (FANG X, *et al.*, 2021; TSAI YC, *et al.*, 2021).

Dessa forma, baseado na correlação existente entre os probióticos e o atraso na intensificação do quadro demencial, o presente estudo visa analisar os benefícios do uso de probióticos na modulação da microbiota em pacientes com Doença de Alzheimer (DA).

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que conforme Souza TT, *et al.* (2021), o método de estudo possibilita a correlação entre publicações e o aprofundamento de conceitos e descobertas científicas relevantes, por meio da pesquisa, síntese e análise do conhecimento já produzido sobre um fenômeno específico, possuindo a intenção de suscitar questionamentos, reflexões e críticas, auxiliando na identificação de lacunas existentes e promovendo o avanço do conhecimento. (DE SOUSA MNA, BEZERRA ALD e DO EGYPTO IAS, 2023).

Seguiram-se seis fases: identificação do assunto; escolha da questão norteadora; definição de critérios para inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas dos estudos; análise dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e síntese do saber.

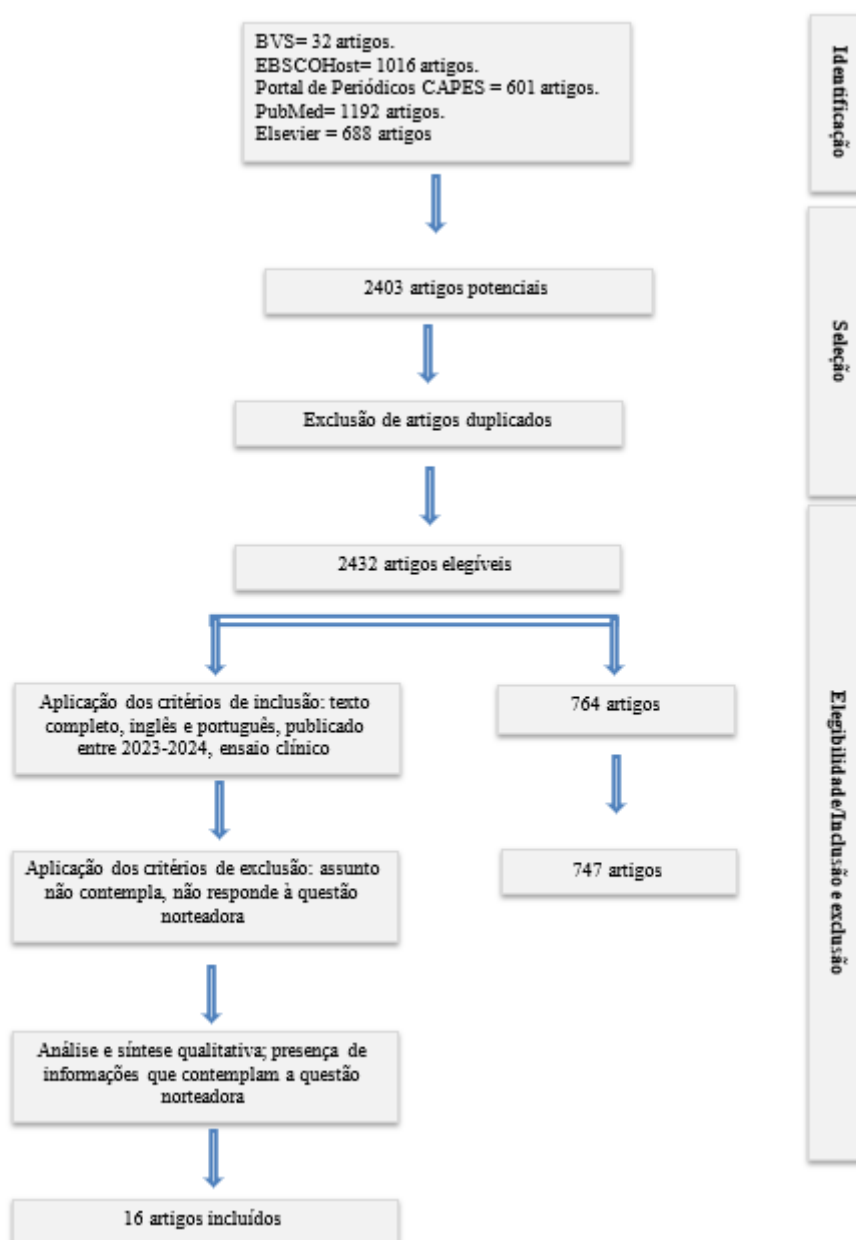
A primeira fase da RIL foi realizada com base no acrônimo PICO (pacientes, intervenção, comparação e outcomes/desfechos), decompondo e organizando as informações relevantes da prática clínica que são pertinentes no âmbito de atendimento, de ensino e de pesquisa das práticas baseadas em evidência (HIGGINS J, 2019). A questão PICO formulada foi "Quais os benefícios do uso de probióticos na modulação da microbiota em pacientes com Doença de Alzheimer (DA)?", sendo P = Pessoas com doença de Alzheimer, I = Uso de probióticos, C = Não uso de probióticos, O = Melhores benefícios na qualidade de prognóstico.

Para o levantamento dos artigos, realizou-se um levantamento transversal com busca eletrônica na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, Portal de Periódicos CAPES, World Wide Science, U.S. National Library of Medicine (PubMed). Utilizaram-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês "Alzheimer", "Microbiome" e "Prevention". Adotou-se o operador booleano "AND", com a seguinte combinação de descritores: Alzheimer AND Microbiome AND Prevention, encontrando-se 2.403 artigos.

Buscando-se a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios: artigos completos em português e inglês, publicados no período de 2015 a 2025. E os critérios de exclusão foram: as publicações repetidas, estudos não relacionados ao tema, cartas ao editor/editoriais, opiniões pessoais, livros/capítulos de livros, relatórios, resumos de conferências e patentes. Depois de analisar os resumos e aplicar filtros, incluindo a presença de descritores no título, resumo e palavras-chave, além dos critérios de inclusão e exclusão, anteriormente mencionados, a amostra final foi formada por 10 estudos, que serviram como fonte de dados para a elaboração minuciosa dos resultados, conforme **Figura 1**.

Executou-se a categorização do presente estudo, em que os artigos foram classificados de acordo com as seguintes variáveis: ano, título, periódico e base de dados. Em relação a questão norteadora, os artigos foram divididos por categorização, conforme os principais tópicos abordados por cada um. Posteriormente, os resultados foram interpretados e os conhecimentos sintetizados e demonstrados, respectivamente, mediante fluxograma e tabelas categorizadas, as quais seguem a orientação de Bardin L (1977), para a sua execução.

Figura 1- Seleção dos artigos.



Fonte: Guedes KCRS, et al., 2025.

RESULTADOS

Os dados obtidos por meio dos procedimentos metodológicos da RIL foram inicialmente analisados a partir de 10 artigos selecionados, abrangendo o período de 2010 a 2025. O primeiro achado revelou que nenhum pesquisador apareceu repetidamente entre os estudos que investigaram a relação entre probióticos e doença de Alzheimer.

Em seguida, observou-se que 60% (n=6) dos artigos incluídos nesta revisão foram publicados em periódicos classificados como Qualis A1, seguidos por 20% (n=2) em Qualis A2. As demais publicações apresentaram a mesma distribuição, sendo 10% (n=1) em Qualis A4 e B3. Notou-se, ainda, que a única revista que apareceu mais de uma vez foi a *Journal of Alzheimer's Disease*.

Outro aspecto identificado foi que todos os artigos analisados (100%, n=10) estavam escritos em inglês. Quanto à origem dos manuscritos, a China se destacou como o país mais recorrente, correspondendo a 40% (n=4) das publicações. Além disso, o ano de 2024 concentrou a maior parte dos estudos, representando 50% (n=5) do total.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados da revisão integrativa de literatura.

Autores/Ano	BD	Título do Periódico	Qualis Capes	Idioma	País
AN Y, et al. (2024)	BVS	<i>Nutrients</i>	A1	Inglês	China
ASAKA D, et al. (2022)	PubMed	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	A1	Inglês	Japão
FEI Y, et al. (2023)	BVS	<i>Geriatric Nursing</i>	A2	Inglês	China
GUO X, et al. (2023)	BVS	<i>Age and Ageing</i>	A1	Inglês	Reino Unido
LEBLHUBER F, et al. (2024)	Elsevier	Current Alzheimer Research	A2	Inglês	Austria
LEE EH, et al. (2023)	MEDLINE	<i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>	A1	Inglês	Suíça
NAGPAL R, et al. (2019)	Elsevier	<i>EBioMedicine</i>	A1	Inglês	Estados Unidos
REN ZL, et al. (2024)	EBSCOhost	<i>World Journal of Clinical Cases</i>	A4	Inglês	China
XI C, et al. (2024)	MEDLINE	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	A1	Inglês	Estados Unidos
ZHAO Q, et al. (2024)	Elsevier	<i>The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease</i>	B3	Inglês	China

Fonte: Guedes KCRS, et al., 2025.

Todo o processo metodológico aplicado nos estudos foi analisado nos estudos foi analisada pelo **Quadro 2**, com o ensaio clínico randomizado (ECR) e o estudo de randomização mendeliana bidirecional, sendo os trabalhos com maior frequência, em 30% (n=3), enquanto os outros estudos possuíam frequência de 10% (n=1). A população alvo dos estudos seguem o tema dessa revisão, 100% (n=11) são pacientes com doença de Alzheimer, sendo em 50% (n=5) dos casos a análise unicamente da DA.

Quadro 2 - Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores/Ano	Tipo de pesquisa	População-alvo	Tamanho amostral
AN Y, <i>et al.</i> (2024)	Estudo de Randomização Mendeliana Bidirecional	Pacientes com diagnóstico de Alzheimer	18.340
ASAOKA D, <i>et al.</i> (2022)	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com diagnóstico de Alzheimer com 65–89 anos.	115
FEI Y, <i>et al.</i> (2023)	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve acima 60 anos.	42
GUO X, <i>et al.</i> (2023)	Estudo de Randomização Mendeliana Bidirecional	Pacientes com diagnóstico de Alzheimer	18.340
LEBLHUBER F, <i>et al.</i> (2024)	Estudo de intervenção exploratório	Pessoas com Alzheimer	20
LEE EH, <i>et al.</i> (2023)	Estudo clínico	Indivíduos diagnosticados com comprometimento cognitivo leve ou demência leve	46
NAGPAL R, <i>et al.</i> (2019)	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve	17
REN ZL, <i>et al.</i> (2024)	Estudo de randomização mendeliana bidirecional	Pessoas de vários países europeus	14.306
XI C, <i>et al.</i> (2024)	Estudo prognóstico	Indivíduos saudáveis e com várias condições de saúde	18.340
ZHAO Q, <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional	Pessoas com Alzheimer	8.208

Fonte: Guedes KCRS, et al., 2025.

O **Quadro 3** aborda sobre a categorização dos estudos selecionados. Assim, entende-se que 100% (n=10) debatem sobre os benefícios dos probióticos no domínio cognitivo e dois deles (n=2; 20%) relatam especificamente sobre a DA.

Quadro 3 - Categorização dos achados da Revisão Integrativa de Literatura.

Categorias	Subcategorias	Autores/Ano
Benefícios dos probióticos no domínio cognitivo	Dieta mediterrânea-cetogênica modificada melhora a função cognitiva dos pacientes	NAGPAL R, <i>et al.</i> (2019)
	O probiótico estimula comportamentos neurais ao regular a homeostase da microbiota intestinal	FEI Y, <i>et al.</i> (2023)
	Bactérias redutoras de sulfato aumentam o risco de Alzheimer	GUO X, <i>et al.</i> (2023)
	<i>B. breve</i> MCC1274 diminuiu a atrofia cerebral e melhora a cognição	ASAOKA D, <i>et al.</i> (2022)
	A suplementação de vitamina B e a reduz o risco de DA	AN Y, <i>et al.</i> (2024)
	Microbiota intestinal influencia nas demências	REN ZL, <i>et al.</i> (2024)
	Alguns táxons bacterianos aumentam o risco, enquanto outros são protetores	ZHAO Q, <i>et al.</i> (2024)
	Probióticos são capazes de modular a deterioração cognitiva e a demência	LEBLHUBER F, <i>et al.</i> (2024)
	Intervenção multidomínio com suplementos nutricionais melhora na cognição, desempenho físico e microbioma intestinal	LEE EH, <i>et al.</i> (2023)
	Microbiotas intestinais que estão potencialmente relacionadas à função cognitiva	XI C, <i>et al.</i> (2024)

Fonte: Guedes KCRS, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A intervenção probiótica demonstrou efeitos positivos em diversos aspectos da saúde neural, incluindo a melhora na qualidade do sono e a redução de sintomas gastrointestinais em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA) (FEI Y, *et al.*, 2023). Associado a esses achados, a utilização de probióticos foi relacionada com a diminuição da atrofia cerebral e melhora da cognição (ASAOKA D, *et al.*, 2022).

O estudo de Nagpal R, *et al.* (2019), ainda, abordou outro aspecto relevante, que consiste no aumento dos níveis de butirato após a adoção da MMKD. Esse ácido graxo de cadeia curta é reconhecido por suas propriedades neuroprotetoras e por sua importância na manutenção da integridade intestinal. Ele atua reduzindo a permeabilidade da barreira intestinal e limitando a difusão de lipopolissacarídeos (LPS), um fator que pode influenciar a neuroinflamação, mecanismo central na progressão da DA (MATHEWSON ND, *et al.*, 2016).

Apesar de não terem sido observadas mudanças significativas na diversidade do microbioma intestinal (α e β), a intervenção dietética gerou alterações específicas em certos grupos bacterianos. Em indivíduos com CCL submetidos à MMKD, houve uma redução expressiva no filo Actinobacteria, na família Bifidobacteriaceae e no gênero Bifidobacterium em comparação com participantes cognitivamente normais (CN) e aqueles que seguiram a dieta baseada na dieta da *American Heart Association* (AHAD). Essa redução coincidiu com a diminuição dos níveis fecais de lactato e acetato no grupo CCL-MMKD, sugerindo que os efeitos da dieta podem variar conforme o status cognitivo do indivíduo (JUNGES VM, *et al.*, 2018; NAGPAL R, *et al.*, 2019).

No entanto, é importante considerar que o tamanho reduzido da amostra da pesquisa de Nagpal R, *et al.* (2019) pode ter limitado a detecção de diferenças estatisticamente robustas no microbioma e no perfil de metabólitos. Por isso, são necessários estudos com amostras maiores e metodologias mais detalhadas para confirmar esses achados e compreender melhor os mecanismos envolvidos.

No manuscrito de Fei Y, *et al.* (2023), observou-se um aumento na diversidade da flora intestinal e nos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), sugerindo que a ação dos probióticos sobre a microbiota pode ser um mecanismo subjacente para os efeitos neuroprotetores dessa abordagem.

Esses achados estão alinhados com estudos prévios que indicam um impacto positivo da suplementação probiótica na função cognitiva de pacientes com DA (AKBARI E, *et al.*, 2016). No presente estudo, a melhora cognitiva foi mais evidente nas funções de recordação, atenção, cálculo, percepção espacial e função executiva, sugerindo que a intervenção probiótica pode contribuir para o aprimoramento da memória e das habilidades de aprendizagem em idosos com CCL.

Além disso, a melhora da qualidade do sono e a redução de sintomas gastrointestinais são aspectos relevantes, considerando que distúrbios do sono e disfunções digestivas são comuns em indivíduos com CCL e podem impactar negativamente sua qualidade de vida (QV). Dessa forma, os resultados reforçam a importância da microbiota intestinal na modulação da cognição e sugerem que intervenções probióticas podem ser uma estratégia promissora para retardar a progressão do comprometimento cognitivo (AKBARI E, *et al.*, 2016; FEI Y, *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal, através da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), desempenha um papel importante na regulação da neuroinflamação, influenciando o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA). AGCC podem atravessar a barreira hematoencefálica e reduzir a inflamação cerebral (PARK Q, *et al.*, 2019).

Por outro lado, bactérias redutoras de sulfato, como Desulfovibrionales e Desulfovibrionaceae, estão aumentadas em pacientes com DA e estão associadas ao risco de progressão da doença (GUO Z, *et al.*, 2023). Além disso, mudanças significativas na microbiota intestinal foram observadas em pacientes com DA, incluindo aqueles com comprometimento cognitivo leve (HUNG CC, *et al.*, 2022). Estudos em modelos animais também sugerem que alterações no microbioma precedem a patologia cerebral da DA (CHEN Y, *et al.*, 2020), indicando que a modulação da microbiota pode ser uma estratégia terapêutica promissora.

A suplementação com *Bifidobacterium breve* MCC1274 demonstrou benefícios cognitivos em indivíduos com CCL, conforme observado nas melhorias nos subdomínios da versão japonesa da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Jcog) e do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). Essas melhorias ocorreram precocemente, antes do início da demência, e foram associadas à prevenção da progressão da atrofia cerebral após 24 semanas de ingestão diária. Esses resultados sugerem que *B. breve* MCC1274 pode ser uma estratégia eficaz e prática para prevenir o comprometimento cognitivo em indivíduos com CCL (ASAOKA D, *et al.*, 2022).

Ademais, uma intervenção clínica utilizando uma combinação de ácido fólico em altas doses, vitaminas B6 e B12, foi associada à redução do marcador inflamatório homocisteína e à diminuição da atrofia cerebral em 53%. Esses achados indicam que a redução de homocisteína por meio de vitaminas B pode ser uma abordagem terapêutica eficaz para desacelerar a atrofia cerebral em pacientes com CCL.

A vitamina B6 tem um papel importante no metabolismo de aminoácidos e na síntese de neurotransmissores. Sua suplementação pode influenciar a microbiota intestinal, diminuindo a abundância de *DeFluviitaleaceae* (UCG011). Essa bactéria intestinal tem sido associada ao risco de desenvolvimento da DA. O estudo de An Y, *et al.* (2024) revelou que a suplementação de vitamina B6 pode exercer efeitos protetores contra DA, possivelmente ao modular a microbiota intestinal. A relação entre a suplementação de B6 e a redução da abundância de *DeFluviitaleaceae* sugere que a vitamina B6 pode reduzir a produção de metabólitos neurotóxicos ou a ativação de vias inflamatórias prejudiciais à função cognitiva.

Evidências sugerem que a microbiota intestinal desempenha um papel causal na modulação do risco de demência, podendo fornecer proteção ou aumentar a suscetibilidade à condição. Alguns estudos indicam que a demência pode influenciar a abundância de vários táxons da microbiota intestinal, evidenciando interações recíprocas entre o microbioma intestinal e a demência (REN ZL, *et al.*, 2024).

Entre as descobertas, há uma forte associação entre o efeito protetor da ordem *Bacillales* e o desenvolvimento de demência, particularmente na DA. Além disso, associações sugestivas também foram encontradas para a demência vascular e DA. O *Bacillales* pode contribuir para a inibição da inflamação autoimune, proporcionando, assim, um efeito protetor contra a demência. Por outro lado, a ordem *Enterobacteriales* e a família *Enterobacteriaceae* estão associadas a um efeito protetor contra a demência relacionada à DA, enquanto a ordem *Bifidobacteriales* e a família *Bifidobacteriaceae* estão relacionadas a um risco aumentado para essa condição (REN ZL, *et al.*, 2024).

Outros estudos também destacam a alteração nos microbiomas, com a distinção entre a doença de Alzheimer e o comprometimento cognitivo leve amnésico, além da relação entre o status de portador de APOE-ε4 e a disbiose da microbiota intestinal em pacientes com Alzheimer (LIU P, *et al.*, 2019; HOU M, *et al.*, 2021).

Algumas fibrilas amiloides produzidas pela microbiota intestinal podem romper o epitélio intestinal e a barreira hematoencefálica, exercendo vários efeitos na deposição de beta-amiloide no cérebro e, potencialmente, desencadeando o início da DA. Nosso estudo sugere que 12 táxons bacterianos intestinais aumentam o risco de DA, enquanto 16 apresentam efeitos protetores contra a doença. Essas relações causais positivas e negativas reforçam a perspectiva de alavancar a composição microbiana intestinal para o tratamento e prevenção de DA no futuro (ZHAO Q, *et al.*, 2024).

Os metabólitos bioativos gerados pela microbiota intestinal podem atravessar a barreira hematoencefálica, influenciando a cognição direta ou indiretamente por meio de mecanismos imunológicos, neuroendócrinos ou vagais. Além disso, a microbiota intestinal pode impactar a patogênese da DA ao interromper a regulação da tau. A desregulação da microbiota intestinal pode levar ao comprometimento da atividade microglial, potencialmente exacerbando a progressão da doença (PATEL V, *et al.*, 2024).

Um aumento nos níveis séricos de quinurenina foi observado após a suplementação probiótica, provavelmente causado pela ativação de macrófagos, semelhante aos achados recentes em pacientes com cirrose hepática (LEBLHUBER F, *et al.*, 2018) e após exercícios físicos recebendo tratamento probiótico (STRASSER B, *et al.*, 2016).

As pontuações do índice da escala total do Bateria Repetível para Avaliação do Status Neuropsicológico (RBANS) melhoraram significativamente em pacientes com DA sintomática precoce que receberam uma intervenção multidomínio de 8 semanas com suplementos nutricionais em comparação com pacientes que receberam apenas suplementos nutricionais ou que não receberam nenhuma intervenção. Além disso, a aptidão física também foi significativamente melhorada nos participantes que receberam intervenção multidomínio com suplementos nutricionais (LEE EH, *et al.*, 2023).

Neste estudo, a intervenção multidomínio com suplementos nutricionais demonstrou melhorias notáveis na cognição, desempenho físico e microbioma intestinal quando comparada a pacientes que receberam suplementos nutricionais sozinhos ou aqueles que não receberam nenhuma intervenção. Enquanto os pacientes que receberam suplementos nutricionais sozinhos mostraram uma tendência à cognição aprimorada em comparação com aqueles que não receberam nenhuma intervenção, a abordagem multidomínio foi a mais eficaz (LEE EH, *et al.*, 2023).

O grupo A apresentou mudanças favoráveis nas pontuações do índice do subdomínio de atenção quando comparado ao grupo de controle. Essas descobertas se alinham com o estudo FINGER, que relatou melhorias na velocidade de processamento — uma função cognitiva intimamente associada à atenção (NGANDU T, *et al.*, 2015). Essa relação é ainda mais apoiada por estudos que destacam a eficácia do treinamento cognitivo computadorizado na melhoria da atenção, mesmo em intervenções de curto prazo (HILL NT, *et al.*, 2017).

Também foi identificado que algumas microbiotas intestinais estão potencialmente relacionadas à função cognitiva. Por exemplo, alguns estudos descobriram que um aumento no gênero *Bilophila* leva a um declínio na função cognitiva em camundongos (XI C, *et al.*, 2024).

Essas bactérias regulam o ambiente intestinal, inibem o crescimento de micróbios nocivos e produzem metabólitos benéficos ao corpo humano, mantendo assim a função da barreira intestinal e melhorando as funções imunológicas, entre outros. Evidências crescentes sugerem que os probióticos podem afetar as funções cerebrais regulando o eixo microbiota-intestino-cérebro, tendo um impacto positivo em pacientes com CCL e DA. Quanto aos mecanismos específicos de ação, grupos bacterianos como o grupo *Bifidobacterium* sp. e *Ruminococcus gnavus* também enviam sinais ao cérebro através do nervo vago, estimulando a secreção de neurotransmissores como serotonina e dopamina a níveis elevados (KAZEMI A, *et al.*, 2019; HAMAMAH S, *et al.*, 2022).

Pesquisas mostraram que um desequilíbrio na microbiota intestinal pode levar ao aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal e da permeabilidade da barreira hematoencefálica, à liberação de citocinas pró-inflamatórias e à promoção de respostas neuroinflamatórias (KAZEMI A, *et al.*, 2019).

As limitações desse estudo estão relacionadas a falta de uma padronização de ensaios clínicos randomizados que analisem a DA com o grupo de placebo com probióticos específicos com um grupo maior de participantes sendo acompanhados por um longo período. Os ensaios estudam diferentes tipos de microbiotas intestinais e de probióticos, dificultando a produção de resultados convergentes e que gerem uma relação direta do uso de probiótico na doença de Alzheimer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intervenção probiótica tem demonstrado benefícios significativos na saúde neural, como a melhora na qualidade do sono, redução de sintomas gastrointestinais e modulação da cognição em pacientes com CCL e DA. Os probióticos promovem a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que atuam como neuroprotetores, além de melhorar a memória, atenção e funções executivas, sugerindo um papel importante no retardamento da progressão da DA. A adoção de dietas modificadas, como a dieta mediterrânea-cetogênica (MMKD), também se mostrou vantajosa na função cognitiva, corroborando a hipótese de que a cetose pode ter um efeito neuroprotetor. As evidências sugerem que determinadas bactérias intestinais, como *Bifidobacterium* e *Ruminococcus*, influenciam a função cerebral por meio do nervo vago, reforçando a importância do eixo intestino-cérebro. Dessa forma, os probióticos surgem como uma estratégia complementar promissora, no entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar sua eficácia.

a longo prazo no tratamento e prevenção da progressão do comprometimento cognitivo. Apesar dos resultados promissores, a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos ainda precisa de mais estudos em amostras maiores e com acompanhamento mais longos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a UNIFIP pela possibilidade de realizar esse artigo e por todos os conhecimentos adquiridos durante esse processo.

REFERÊNCIAS

1. ABUBAKAR MB, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14(74): 2408-2424.
2. AKBARI E, et al. Efeito da suplementação de probióticos na função cognitiva e no estado metabólico na doença de Alzheimer: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado. *Fronteiras na Neurociência do Envelhecimento*. 2016, 8(1): 234-240.
3. ANY, et al. Bidirectional Two-Sample, Two-Step Mendelian Randomisation Study Reveals Mediating Role of Gut Microbiota Between Vitamin B Supplementation and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2024, 18;16(22): e3929.
4. ANDRADE-GUERRERO J, et al. Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4): 3754-3777.
5. ASAOKA D, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimers Disease*. 2022;88(1):75-95.
6. BARDIN L. *Análise de conteúdo*. 70 ed. Lisboa. Edições 70, 1977. 230 p. ISBN: 972-44-0898-1
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 13 de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*
8. CHEN Y, et al. Gut microbiome alterations precede cerebral amyloidosis and microglial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biomed Research International*. 2020;13: e8456596.
9. DE SOUSA MNA, BEZERRA ALD, DO EGYPTO IAS. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. *Observatorio de La Economía Latinoamericana*. 2023, 21(10): 18448-18483.
10. FANG X, et al. Evaluation of the Anti-Aging Effects of a Probiotic Combination Isolated From Centenarians in a SAMP8 Mouse Model. *Frontiers in Immunology*. 2021, 12(79): 2746-2758.
11. FEI Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatric Nursing*. 2023, 51(1):167-175.
12. GARBACZ K. Anticancer activity of lactic acid bacteria. *Seminars in Cancer Biology*. 2022, 86(3): 356–366.
13. GUO X, et al. Integração de estudos de associação genômica ampla (GWAS) e dados do microbioma destaca o impacto de bactérias redutoras de sulfato na doença de Alzheimer. *Age and Ageing*. 2023, 52,(7):73-83
14. HAMAMAH S. et al. Role of microbiota-gut-brain axis in regulating dopaminergic signaling. *Biomedicines*. 2022, 10(1): 436-451.
15. HIGGINS J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5*. 2 ed. chichester. cochrane, 2019. 694 p. isbn:9781119536628.
16. HILL NT, et al. Treinamento cognitivo computadorizado em adultos mais velhos com comprometimento cognitivo leve ou demência: uma revisão sistemática e meta-análise. *American Journal Psychiatry*. 2017, 174;(1) 329–340.
17. HOTEL A. Propriedades nutricionais e de saúde dos probióticos em alimentos, incluindo leite em pó com bactérias lácticas vivas. *Anais da consulta conjunta de especialistas da FAO/OMS; Córdoba, Argentina*. 2001

18. HOU M, et al. APOE- ϵ 4 Carrier Status and Gut Microbiota Dysbiosis in Patients With Alzheimer Disease. *Frontiers Neuroscience*. 2021;15: e619051.
19. HUNG CC, et al. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2022; 14: 477–496.
20. ISLAM MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*. 2017, 39(1): 73–82.
21. KAZEMI A, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2019, 38(1): 522–528.
22. LEBLHUBER F, et al. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*. 2018, 15(12): 1106-1113
23. LEE EH, et al. Effects of the multidomain intervention with nutritional supplements on cognition and gut microbiome in early symptomatic Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Frontiers Aging Neuroscience*. 2023, 2;(15): e1266955.
24. LIU P, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behavior Immunology*. 2019;80:633-643.
25. LONG JM, HOLTZMAN DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019; 179(2):312–339.
26. MATHEWSON ND, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature Immunology*. 2016,17(5):505-513.
27. NAGPAL R, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019, 47(1):529-542.
28. NGANDU T, et al. Uma intervenção multidomínio de 2 anos de dieta, exercício, treinamento cognitivo e monitoramento de risco vascular versus controle para prevenir o declínio cognitivo em idosos em risco (FINGER): um ensaio clínico randomizado. *Lancet*. 2015, 385(1): 2255–2263.
29. PARK Q, et al. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Scientific Reports*. 2019, 9(9):78-85
30. PATEL V, et al. Déficit global do metabolismo energético no cérebro com doença de Alzheimer. *Revista de prevenção da doença de Alzheimer*. 2024, 11(1): 171-178
31. RAYANNE P, et al. Atenção Farmacêutica Na Doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*. 2021, 10, (13): 1-9.
32. REN ZL, et al. Causal relationships between gut microbiota and dementia: A two-sample, bidirectional, Mendelian randomization study. *World Journal Clinical Cases*. 2022;12(16):2780-2788.
33. SINGH R. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017, 15(73): 15–29.
34. SOUZA TT, et al. Promoção em saúde mental de adolescentes em países da América Latina: uma revisão integrativa da literatura. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2021, 26(7): 2575-2586.
35. STRASSER B, et al. Probiotic supplements beneficially affect tryptophan-kynurenine metabolism and reduce the incidence of upper respiratory tract infections in trained athletes: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2016, 8(11): e7522016
36. TCHEKALAROVA J, TZONEVA R. Oxidative Stress and Aging as Risk Factors for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: The Role of the Antioxidant Melatonin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24(3): 3022-3046.
37. TSAI YC, et al. Gerobiotics: probiotics targeting fundamental aging processes. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2021, 40(1): 1–11.
38. XI C, et al. Can early gut microbiota screening reduce the incidence of cognitive impairment? A Mendelian randomization study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024, 102(1): 195-206.
39. ZHAO Q, et al. Evaluating Causal Effects of Gut Microbiome on Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2024, 11(6): 1843-1848