

**Suplementação de probióticos e efeitos na função cognitiva: do declínio leve a doença de Alzheimer**

Arcângela Custódia da Conceição Pedreira Pereira<sup>1</sup>, Daniela Canuto Fernandes Almeida <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Pontifícia Universidade de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição, Goiânia, Brasil. E-mail: [arc-angela@hotmail.com](mailto:arc-angela@hotmail.com).

<sup>2</sup> Docente do curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Pontifícia Universidade de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição, Goiânia, Brasil. E-mail: [daniela.enf@pucgoias.edu.br](mailto:daniela.enf@pucgoias.edu.br). Autor correspondente.

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento pode levar ao declínio cognitivo e relacionar-se à progressão para a doença de Alzheimer, comum em idosos. O uso de probióticos para a modulação da microbiota e redução do comprometimento cognitivo tem sido uma estratégia investigada. O objetivo do estudo foi revisar o efeito da suplementação de probióticos sobre a função cognitiva, a microbiota intestinal e parâmetros inflamatórios em indivíduos sem alterações na função cognitiva, declínio cognitivo leve ou doença de Alzheimer. **Método:** Realizou-se revisão de ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos dez anos, nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, usando-se descritores específicos. **Resultados:** Foram incluídos 12 artigos na revisão que indicaram melhora com a suplementação de probióticos na função cognitiva e na microbiota intestinal, tanto em indivíduos saudáveis (n=2) quanto naqueles que apresentavam declínio cognitivo leve (n=4). Por outro lado, observou-se que entre os 6 estudos com indivíduos com DA, somente 2 reportaram melhora na função cognitiva após a suplementação. A suplementação com probióticos também aumentou o fator neurotrófico (n= 3), reduziu o estresse oxidativo (n= 2) e os sintomas gastrointestinais (n= 2), além de aumentar a qualidade de vida (n= 2). **Conclusão:** Indivíduos saudáveis e com comprometimento da função cognitiva podem se beneficiar com o uso de probióticos, possivelmente pela redução dos fatores inflamatórios e oxidativos, além da modulação da microbiota intestinal. Novos estudos são necessários para elucidar os mecanismos de ação dos probióticos, determinar a dose correta, identificar as cepas mais eficazes para a prevenção do declínio cognitivo e sintomas relacionados com a DA.

**Palavras-chave:** *Bifidobacterium*, microbiota intestinal, Alzheimer, neuroinflamação, função cognitiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Aging can lead to cognitive decline and be related to the progression of Alzheimer's disease, which is common in older adults. The use of probiotics to modulate the microbiota and reduce cognitive impairment has been a strategy under investigation. The objective of the study was to review the effect of probiotic supplementation on cognitive function, gut microbiota, and inflammatory parameters in individuals without cognitive impairment, mild cognitive decline, or Alzheimer's disease. **Method:** A review of randomized clinical trials published in the last ten years was conducted in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases using specific descriptors. **Results:** Twelve articles were included in the review that indicated improvement with probiotic supplementation in cognitive function and gut microbiota, both in healthy individuals (n=2) and those with mild cognitive impairment (n=4). On the other hand, among the six studies with individuals with AD, only two reported improvement in cognitive function after supplementation. Probiotic supplementation also increased the neurotrophic factor (n=3), reduced oxidative stress (n=2) and gastrointestinal symptoms (n=2), and increased quality of life (n=2). **Conclusion:** Healthy individuals and those with impaired cognitive function may benefit from the use of probiotics, possibly through the reduction of inflammatory and oxidative factors, in addition to the modulation of the intestinal microbiota. However, further studies are recommended to elucidate the mechanisms of action of probiotics, determine the correct dose, identify the most effective strains, and establish a more standardized and safe approach to the prevention of cognitive decline and AD-related symptoms.

**Keywords:** *Bifidobacterium*, gut microbiota, Alzheimer's disease, neuroinflammation, cognitive function.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento humano envolve alterações fisiológicas, morfológicas e funcionais que ocasionam acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e inflamação de baixo grau nos sistemas imunológico e nervoso central. Esse processo pode provocar neuroinflamação e perda da função neuroprotetora, induzindo a microglia a um estado pró-inflamatório mais ativo, levando à disfunção neuronal e ao acúmulo de danos no tecido cerebral. Tais alterações aumentam o risco de comprometimento cognitivo, distúrbios neurobiológicos e neurodegeneração, favorecendo o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer<sup>1</sup>.

É válido ponderar que com o avanço da idade ocorrem alterações na microbiota intestinal caracterizadas pela perda gradual de táxons benéficos e o aumento de patobiontes. Essas mudanças tornam o hospedeiro mais suscetível a doenças, como inflamação crônica, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer. Além disso, modificações na microbiota intestinal associadas ao envelhecimento influenciam na redução da diversidade de espécies ou na disfunção intestinal, e podem contribuir com o declínio na cognição, favorecendo a progressão da Doença de Alzheimer<sup>2,3</sup>. A microbiota intestinal desregulada relaciona-se, portanto, ao aumento da permeabilidade intestinal que, por sua vez, pode desencadear o aumento do número de bactérias patogênicas e metabólitos tóxicos que entram na circulação sanguínea por meio do nervo vago, ocasionando neuroinflamação e morte neural<sup>4,5</sup>.

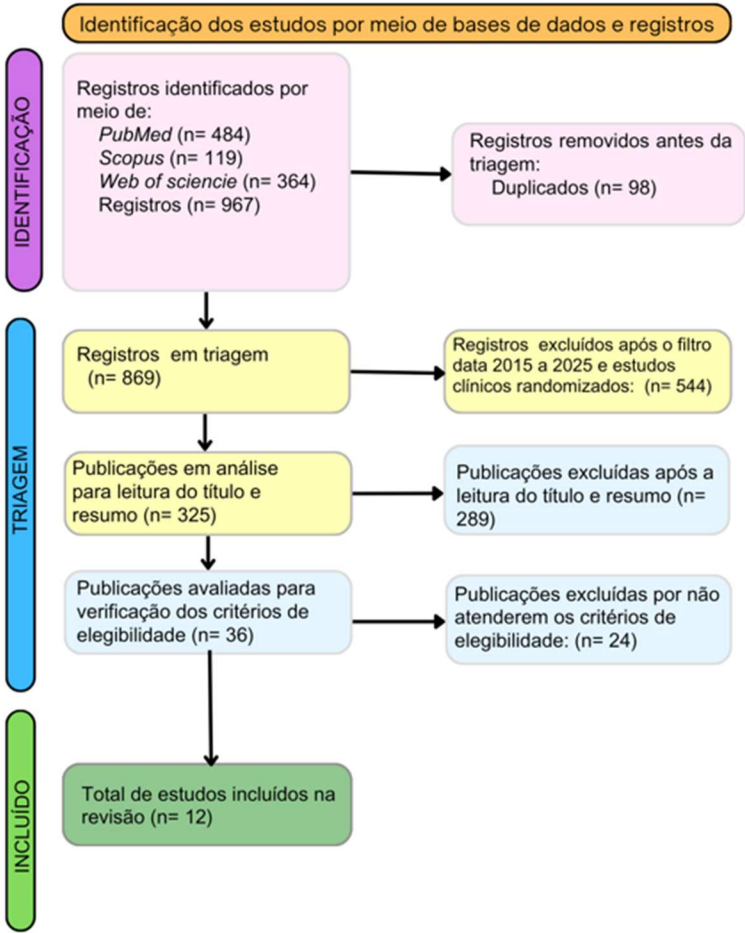
A doença de Alzheimer é uma patologia com distúrbios neurodegenerativos de caráter irreversível, que leva ao comprometimento cognitivo, perda de memória e interrupções na função cerebral, afetando inclusive as atividades diárias<sup>6</sup>. A DA compromete o desempenho cognitivo pelo acúmulo de placas das proteínas beta-amiloide (A $\beta$ ) e tau hiperfosforilada. Atualmente existem mais 50 milhões de pessoas no mundo com DA, em decorrência principalmente do aumento da expectativa de vida da população. A projeção é que esse quantitativo aumente para 153 milhões até 2050<sup>7</sup>. No Brasil, a DA afeta 1,2 milhão de pessoas e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano<sup>8</sup>.

Destaca-se que até o momento, tratamentos que reduzam os sintomas observados nas doenças neurodegenerativas ainda são escassos. Uma relação potencialmente importante e investigada para a compreensão da doença é o efeito do eixo intestino-cérebro nesse processo<sup>9</sup>. Nesse sentido, alguns estudos têm investigado a utilização da suplementação de probióticos como estratégia complementar para diminuir a neuroinflamação, modular a função cognitiva e a resposta imunológica. Além disso, a suplementação com probióticos tem sido utilizada para favorecer a homeostase da microbiota por meio dos seus metabólitos, principalmente ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que reduzem a lesão intestinal corrigindo o distúrbio e melhorando a inflamação neural, assim como diminuindo os sintomas de pacientes com DA<sup>3</sup>. Há indicação de que os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos probióticos possam mediar a inflamação e dano oxidativo no processo das doenças neurodegenerativas<sup>10</sup>.

Assim, o presente trabalho teve o objetivo de revisar o efeito da suplementação de probióticos sobre a função cognitiva, assim como, sobre a microbiota intestinal e parâmetros inflamatórios tanto em indivíduos sem alterações na função cognitiva, quanto naqueles que apresentam declínio cognitivo leve ou doença de Alzheimer.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que foi realizada entre fevereiro de 2025 a junho de 2025, por meio da pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Web of Science e Scopus. Foram utilizadas as combinações de palavras-chave, a saber: "probiotic", "Alzheimer's", "neuroinflammation", "disease neurodegenerative", "gut microbiota", "oxidative stress", "randomized". Para executar a estratégia de busca foram utilizados os operadores booleanos (AND e OR). O recorte temporal considerado para a revisão dos estudos foi de 2015 a 2025. O processo de seleção dos estudos está representado no fluxograma (Figura 1), e seguiu as diretrizes do PRISMA. Após as buscas, os títulos dos trabalhos foram lidos para a seleção inicial, sendo arquivados para verificação posterior da elegibilidade.



**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção de artigos conforme estratégia PRISMA.  
Fonte: Própria autora, 2024

A primeira seleção dos artigos foi realizada pela leitura do título e do resumo nas bases de dados. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados quanto aos critérios de elegibilidade (Quadro 1). O modelo PICOS foi aplicado sistematicamente para avaliar a elegibilidade de cada estudo nos bancos de dados. Foram excluídos teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, editoriais e resumos de congressos.

**Quadro 1 - Critérios de elegibilidade para seleção de artigos.**

| Parâmetros     | Critérios                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | Inclusão                                                                                                                                                                                                                                        | Exclusão                                                                                                              |
| População      | Estudos incluindo participantes sem declínio cognitivo, com declínio cognitivo leve e com diagnóstico ou doença de Alzheimer                                                                                                                    | Estudos com participantes com diagnóstico de outras alterações neurodegenerativas ou outras doenças                   |
| Intervenção    | Suplementação com probiótico (em associação ou não com prebiótico)                                                                                                                                                                              | Estudos que testaram alimentos fonte de probióticos ou combinações de probiótico com medicamento/suplemento alimentar |
| Comparação     | Placebo ou controle positivo                                                                                                                                                                                                                    | Estudos sem grupo de comparação                                                                                       |
| Desfecho       | Primário: modulação da função cognitiva (melhora dos escores nos testes que avaliam essa função)<br>Secundário: composição da microbiota intestinal, metabólitos produzidos, parâmetros bioquímicos/inflamatórios/oxidativos, qualidade de vida | Estudos que avaliaram outros desfechos em saúde.                                                                      |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cegos                                                                                                                                                                                             | Estudos quase-experimentais e observacionais                                                                          |

Após as duas etapas de seleção, os artigos incluídos foram analisados quanto ao risco de viés por meio dos seguintes domínios: (1) viés de randomização; (2) viés das intervenções pretendidas; (3) viés de mensuração do desfecho; e (4) viés na descrição dos resultados, conforme adaptação da ferramenta Rob2 proposta pela biblioteca Cochrane.

## RESULTADOS

Foram incluídos 12 artigos na revisão, e os dados extraídos de cada estudo estão apresentados no Quadro 2. Todos os artigos selecionados são ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo cegos, controlado por placebo. Quanto ao perfil dos participantes, os artigos selecionados contemplaram a avaliação de 888 indivíduos com os seguintes perfis: saudáveis sem declínio cognitivo (n=2), com declínio leve (n=5) e diagnosticados com DA (n=5). Dentre os participantes dos estudos, a idade variou de 50 a 90 anos. Em relação ao local, os estudos foram conduzidos na República da Coreia (n=1), China (n=2), Japão (n=4), Taiwan (n=1) e Irã (n=4). Quanto ao grupo placebo, em um estudo houve a administração de placebo ativo<sup>6</sup>.

Os principais desfechos avaliados nos estudos foram: função cognitiva (n=11), composição da microbiota intestinal (n=6), atrofia cerebral (n=1), fatores inflamatórios (n=3), BDNF (n=3), estresse oxidativo (n=3), qualidade de vida (n=3), sintomas gastrointestinais (n=2), ansiedade (n=1), depressão (n=1) qualidade do sono (n=1).

Quadro 2 - Resumo dos estudos revisados na pesquisa.

| Cepa (s)                                                     | Protocolo experimental                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Dose e duração                                                                                                                                                                                                                           | Desfechos avaliados                                                                                            | Resultados principais                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       | Autor (ano)                     |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                | Função cognitiva/Qualidade de vida                                                                                                                                 | Composição da microbiota intestinal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Parâmetros inflamatórios / oxidativos |                                 |
| Estudos em indivíduos sem declínio da função cognitiva (n=2) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                 |
| B.longum BB68S                                               | <b>Local do estudo:</b><br>China<br><br><b>Tipo de estudo:</b><br>ECR <sup>(1)</sup> , duplo-cego, controlado por placebo<br><br><b>Característica da população:</b><br>idosos entre 60 e 75 anos (n=60) saudáveis, sem comprometimento na função cognitiva<br><br><b>Randomização:</b><br>programa SAS versão 9.4, métodos mínimos de randomização de Pocock e Simon.<br><br><b>Critério diagnóstico:</b><br>Pontuações alteradas no MoCA <sup>(4)</sup> e no RBANS <sup>(5)</sup> | <b>Probiótico:</b><br>sachê com 5 × 10 <sup>10</sup> UFC <sup>(2)</sup> /sachê (almoço e jantar)<br><br><b>Placebo:</b><br>maltodextrina em pó sem probióticos.<br><br><b>Duração:</b><br>washout (2 semanas) + Intervenção (10 semanas) | <b>Primários:</b><br>testes de função cognitiva<br><b>Secundários:</b><br>composição da microbiota intestinal. | - <b>Melhora na função cognitiva</b> nos domínios de memória imediata, visoespacial/ construcional, atenção e memória atrasada no grupo que recebeu a intervenção. | <b>Aumento da abundância relativa</b> de <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bifidobacterium</i> .<br><b>Diminuição da abundância relativa</b> de <i>Proteobacteria</i> , abundâncias relativas de <i>Solobacterium</i> e <i>Oribacterium</i> .<br><b>Menores abundância relativas de</b> <i>Eubacterium_hallif_grupo Collinsella</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Tyzzerella</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Eubacterium_saphenum_group</i> e <i>unclassified_c_Negativicutes</i> | NA <sup>(3)</sup>                     | Shi et al. <sup>11</sup> (2023) |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                                       |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
|                                               | indicando alterações na função cognitiva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                                       |
| <i>B. bifidum</i> BGN4 e <i>B longum</i> BORI | <p><b>Local do estudo:</b> Seul-República da Coréia</p> <p><b>Tipo de estudo:</b> ECR, duplo-cego, controlado por placebo</p> <p><b>Característica da população:</b> idosos &gt; 65 anos (n=53) saudáveis sem declínio da função cognitiva</p> <p><b>Randomização:</b> GraphPad Prism versão 6.05.</p> <p><b>Critério diagnóstico:</b> MEEM <sup>(8)</sup></p> | <p><b>Probiótico:</b> 4 cápsulas/dia (manhã e noite) - 1×10<sup>9</sup> UFC em óleo de soja)</p> <p><b>Placebo:</b> 500 mg de óleo de soja</p> <p><b>Duração:</b> washout (2 semanas) + Intervenção (12 semanas)</p> | <p><b>Primários:</b> testes de função cognitiva e de humor. CERAD-K<sup>(6)</sup></p> <p><b>Secundários:</b> composição da microbiota intestinal, sintomas, gastro-intestinais, depressão, dados antropométricos e análise sérica do BDNF<sup>(7)</sup></p> | <p>-Observou-se melhora no grupo tratado – apenas ao final do estudo na: flexibilidade mental (atividade cognitiva de planejamento e execução); e redução do estresse.</p> <p>- Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à qualidade de vida(SWLS)<sup>(9)</sup>, escores do GDS-K<sup>(10)</sup> (teste de depressão) e PANAS<sup>(11)</sup>(teste de afeto positivo e negativo).</p> | <p><b>-Melhora significativa</b> na flatulência e distensão abdominal no grupo que recebeu probiótico.</p> <p><b>- Não houve diferença significativa</b> no nível de OTU e na abundância relativa em relação ao filo.</p> <p><b>-Redução de <i>Eubacterium</i>, <i>Allisonella</i>, <i>Clostridiales</i> e <i>Prevotellacea</i></b></p> | <p>↑BDNF<sup>(7)</sup> sérico</p> | <p>Kim et al.<sup>12</sup> (2020)</p> |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |                   |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |                   |                                       |
| <b>Estudos em indivíduos com declínio leve da função cognitiva (n=5)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |                   |                                       |
| <i>L. plantarum</i><br>OLL2712                                           | <b>Local de estudo:</b><br>Kashiwa, Chiba-Japão<br><br><b>Tipo de estudo:</b><br>ECR <sup>(1)</sup> , duplo cego controlado por placebo<br><br><b>Caracterização da população:</b><br>adultos > 65 anos (n=81) com declínio precoce da memória (sem diagnóstico de demência)<br><br><b>Randomização:</b><br>1:1 Imepro.<br><b>Critério diagnóstico:</b><br>Pontuações alteradas no teste MCI Screen <sup>(12)</sup> . | <b>Probiótico:</b><br>1 g por dia - 5 × 10 <sup>9</sup> UFC <sup>(2)</sup><br><br><b>*Avaliação da ingestão alimentar</b><br><br><b>Placebo:</b> 1 g de dextrina<br><br><b>Duração:</b> 12 semanas | <b>Primários:</b><br>função cognitiva, Avaliação da ingestão nutricional diária (BDHQ) <sup>(13)</sup> .<br><b>Secundários:</b><br>Análise da microbiota intestinal. | -Melhora significativa na memória visual com o uso de probiótico<br>- O efeito do probiótico na memória composta foi menor para aqueles participantes com maior ingestão de colesterol.<br>- O efeito do probiótico na memória composta foi maior para aqueles participantes com maior ingestão de vitamina K. | ↓ <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Monoglobus</i> e <i>Oscillibacter</i> no grupo ativo. | NA <sup>(3)</sup> | Sakurai et al. <sup>13</sup> (2022)   |
| <i>B. breve</i> A1                                                       | <b>Local de estudo:</b><br>Tóquio-Japão<br><br><b>Tipo de estudo:</b><br>ECR <sup>(1)</sup> , duplo cego e controlado por placebo.<br><br><b>Caracterização da população:</b><br>Adultos entre 50 e                                                                                                                                                                                                                   | <b>Probiótico:</b><br>cada cápsula com >1,0 × 10 <sup>10</sup> UFC <sup>(2)</sup> ,<br>2 cápsulas/2 vezes/dia<br><br><b>Placebo:</b><br>Amido de milho                                             | <b>Primários:</b><br>Função cognitiva, usando RBANS <sup>(5)</sup> e MMSE <sup>(8)</sup> .<br><b>Secundários:</b><br>Parâmetros sanguíneos e sinais vitais           | Aumento significativo na subescala de memória tardia e imediata no grupo tratado (RBANS <sup>(5)</sup> < 41).<br>-Participantes com baixa                                                                                                                                                                      | NA <sup>(3)</sup>                                                                     | NA <sup>(3)</sup> | Kobayashi et al. <sup>14</sup> (2019) |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                                          |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|
|                                     | <p>80 anos (n=117) com declínio da função cognitiva (queixa de memória)</p> <p><b>Randomização:</b><br/>Blocos aleatórios permutados de quatro participantes estratificados por sexo, idade e pontuação MMSE/MEEM<sup>(8)</sup></p> <p><b>Critérios de diagnósticos:</b><br/>Pontuação de MMSE/MEEM<sup>(8)</sup> de 22-27.</p>             | <p><b>Duração:</b> 12 semanas</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     | <p>pontuação inicial no MMSE<sup>(8)</sup> tratados com o probiótico apresentaram maior pontuação, indicando melhora na função cognitiva.</p>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                                          |
| <p><i>B. breve</i> MCC1274 (A1)</p> | <p><b>Local de estudo:</b><br/>Tóquio-Japão</p> <p><b>Tipo de estudo:</b><br/>ECR<sup>(1)</sup>, duplo cego controlado por placebo.</p> <p><b>Caracterização da população:</b><br/>idosos com idades entre 65 e 89 anos. (n=115) com declínio leve da função cognitiva.</p> <p><b>Randomização:</b><br/>blocos aleatórios permutados de</p> | <p><b>Probiótico:</b><br/>sachê (por dia) - 2 × 10<sup>10</sup> UFC/sachê</p> <p><b>Placebo:</b> Amido de milho sem probióticos.</p> <p><b>Duração:</b> 24 semanas</p> | <p><b>Primários:</b><br/>testes de função cognitiva com ADAS-Jcog.</p> <p><b>Secundários:</b><br/>função cognitiva com mMMSE<sup>(8)</sup>, atrofia cerebral, Análise da microbiota intestinal.</p> | <p><b>ADAS-Jcog-</b><sup>(14)</sup><br/>subdomínio “orientação” houve melhora significativa na semana 24 no grupo do probiótico. <b>MEEM<sup>(8)</sup> &lt;25-</b> houve melhora significativa no subdomínio “repetição” na semana 16; “orientação do tempo” e</p> | <p><b>Grupo MEEM<sup>(8)</sup> &lt;25,</b> houve uma abundância relativa significativamente menor de <i>Actinobacteria</i> no nível de filo e <i>Bifidobacterium</i> no nível de gênero. Por outro lado, a abundância relativa de Prevotella, Clostridiaceae, Ruminococcaceae e Phascolarctobacterium foi significativamente maior.</p> | <p>NA <sup>(3)</sup></p> | <p>Asaoka et al.<sup>15</sup> (2022)</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | participantes estratificados por sexo e pontuação do MMSE <sup>(8)</sup> (≥25 versus < 25)<br><br><b>Critério diagnóstico:</b> MEEM <sup>(8)</sup> - escore entre 22 e 26 - CDR <sup>(15)</sup> - classificação da demência 0,5                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                     | “escrita” na semana 24 no grupo do probiótico.<br><b>Atrofia cerebral</b> no grupo placebo<br>Um aumento nos escores de extensão GM <sup>(16)</sup> e extensão VOI <sup>(17)</sup> ≥ 1 foi observado no grupo placebo.                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                                    |
| <i>L. plantarum</i> BioF-228, <i>L. Lactococcus lactis</i> BioF-224, <i>B. lactis</i> CP-9, <i>L. rhamnosus</i> Bv-77, <i>L. johnsonii</i> MH-68, <i>L. paracasei</i> MP137, <i>L. Salivarius</i> AP-32, <i>L. acidophilus</i> TYCA06, <i>Lactococcus lactis</i> LY-66, <i>B. lactis</i> HNO19, <i>L.rhamnosus</i> HNO01, <i>L. paracasei</i> GL-156, <i>B.animalis</i> BB-115, <i>L. casei</i> CS-773, <i>L.reuteri</i> TSR332, | <b>Local de estudo:</b> Chengdu, Sichuan- China<br><br><b>Tipo de estudo:</b> ECR <sup>(1)</sup> , controlado por placebo<br><br><b>Característica da população:</b> adultos > 60 anos (n=42), com declínio cognitivo leve que preencheram os critérios diagnósticos de Peterson de CCL<br><br><b>Randomização:</b> aleatório simples, número gerado por software. | <b>Probiótico:</b> 2 g por dia - >2 10 <sup>10</sup> UFC <sup>(2)</sup> /g.<br><br><b>Placebo:</b> cápsula de amido de 2 g/dia<br><br><b>Duração:</b> 12 semanas. | <b>Primários:</b> testes de função cognitiva, sono, sintomas gastrointestinais ,<br><b>Secundários:</b> composição da microbiota intestinal e análise sérica do BDNF <sup>(7)</sup> | - Melhora nas subescalas de atenção, cálculo e recordação no grupo tratado com probiótico (MMSE) <sup>(8)</sup><br>- Melhora nas funções visuoespaciais e executivas e na recordação no grupo tratado com probiótico (MoCA) <sup>(4)</sup><br>- Melhora nos escores subjetivos de qualidade do sono, tempo para | ↓GSRS <sup>(19)</sup> escore total, dor abdominal superior, refluxo ácido, dor de fome, hálito, odor de urina, constipação e fezes secas no grupo probiótico.<br>↑Abundância relativa de Bacteroidetes.<br>↑ Abundâncias relativas de <i>Blautia</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Muribaculaceae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> e <i>Pantoea</i> . | ↑BNDF <sup>(7)</sup> sérico, | Fei MP et al. <sup>16</sup> (2023) |

|                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                               |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| L. <i>fermentum</i> TSF331,<br>B. <i>infantis</i> BLI-02,<br>L. <i>plantarum</i><br>CN2018. | <b>Critério diagnóstico:</b><br>Teste MMSE <sup>(8)</sup> e MoCA <sup>(4)</sup> , PSQI <sup>(18)</sup> , GSRs <sup>(19)</sup> e BDNF <sup>(7)</sup> ,                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                | adormecer e duração do sono (PSQI) <sup>(18)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                                               |                                    |
| B. <i>breve</i> A1 (MCC1274)                                                                | <b>Local do estudo:</b> Tóquio-Japão<br><b>Tipo de estudo:</b> ECR <sup>(1)</sup> , duplo-cego, controlado por placebo<br><b>Característica da população:</b> adultos saudáveis com DCL com idade entre 50 e 79 anos (n=80).<br><b>Randomização:</b> proporção 1:1, gerada por computador<br><b>Critério diagnóstico:</b> MMSE <sup>(8)</sup> , RBANS <sup>(5)</sup> | <b>Probiótico:</b> pó liofilizado 2×10 <sup>10</sup> UFC <sup>(2)</sup> 2 cápsula/dia<br><b>Placebo:</b> amido de milho<br><b>Duração:</b> 16 semanas | <b>Primários:</b> Função cognitiva<br><b>Secundários:</b> JMCIS9 <sup>(26)</sup> , avaliação de segurança (parâmetros sanguíneos, hematológicos e biológicos) e sinais vitais. | -Houve melhora significativa no escore total do RBANS <sup>(5)</sup> (teste de função cognitiva) e no teste JMCIS <sup>(20)</sup> (adaptado para população japonesa) no grupo tratado com probiótico.<br><br>- Observou-se que os seguintes domínios (RBANS) <sup>(5)</sup> foram melhores no grupo tratado com probiótico: memória | NA <sup>(3)</sup> | Parâmetros hematológicos e biológicos não mostraram alterações significativas | Xiao , et al. <sup>17</sup> (2020) |

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>imediate, visuoespacial / construcional e memória tardia.</p>                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |                                      |
| Estudos em indivíduos com diagnóstico de DA (n=)                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |                                      |
| <p><i>B.longum subsp. infantis</i> BLI-02, <i>B. breve</i> Bv-889, <i>B. animalis subsp. lactis</i> CP-9, <i>B. bifidum</i> VDD088 e <i>L. plantarum</i> PL-02 (proporção 1:1:1:1)</p> | <p><b>Local do estudo:</b> Taipei-Taiwan</p> <p><b>Tipo de estudo:</b> ECR<sup>(1)</sup>, duplo-cego, controlado por placebo ativo.</p> <p><b>Caracterização da população:</b> adultos com 50 e 90 anos, com DA (n=40)</p> <p><b>Randomização:</b> Não menciona. Avaliação imparcial por médico independente.</p> <p><b>Critério diagnóstico:</b> DSM-V<sup>(21)</sup>, NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria <sup>(22)</sup>, NI-</p> | <p><b>Probiótico:</b> 1 capsula 1 × 10<sup>10</sup> UFC<sup>(2)</sup>/dia (5 combinações probióticas por cápsula)</p> <p><b>Placebo:</b> 5 × 10<sup>7</sup> UFC/dia</p> <p>*Em ambos os grupos foi mantida a medicação padrão para DA</p> <p><b>Duração:</b> 12 semanas</p> | <p><b>Primários:</b> BDNF<sup>(7)</sup>, enzimas antioxidantes e peróxidos(SOD<sup>(24)</sup>, MAD<sup>(25)</sup>, PCC<sup>(26)</sup>, biomarcadores inflamatórios. Função cognitiva e Escala de atividade da Vida Diária (ADL).</p> <p><b>Secundários:</b> Análise da microbiota intestinal(NGS). Avaliou diversidade alffa e beta. E as composições microbianas dos setes filos mais abundantes em</p> | <p>- Não houve alteração significativa nos escores dos testes cognitivos aplicados após o tratamento com o probiótico.</p> <p>- Houve tendência de melhores resultados no grupo que recebeu o probiótico, embora sem significância estatística.</p> | <p>Não houve aumento significativo de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Clostridium</i> e <i>Akkermansia</i> no nível de gêneros, no grupo tratamento</p> | <p>↑BNDF<sup>(7)</sup> sérico,SOD<sup>(24)</sup>.</p> <p>↓Cortisol, IL-1β, MDA<sup>(25)</sup> e PCC<sup>(26)</sup> (Fold change (%)).</p> | <p>Hsu et al.<sup>6</sup> (2024)</p> |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                              |                                        |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                      | AAA <sup>(23)</sup> MMSE <sup>(8)</sup> e CDR <sup>(15)</sup> .<br>*Tomografia para excluir outras demência.                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                         | paciente com DA ante e depois da intervenção                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                              |                                        |
| <i>L. rhamnosus</i> HA-114 ou <i>B. longum</i> R0175 | <b>Local do estudo:</b> Teerã-Irã<br><br><b>Tipo de estudo:</b> ECR <sup>(1)</sup> , duplo-cego, controlado placebo.<br><br><b>Característica da população:</b> adultos com idade entre 50 e 90 anos, com DA leve e moderado (n=90). | <b>Probiótico:</b> <i>L. rhamnosus</i> HA-114 (7,5 × 10 <sup>9</sup> / cápsula) ou <i>B. longum</i> R0175 (7,5 × 10 <sup>9</sup> / cápsula) 2 vezes/dia<br><br><b>Placebo:</b> ácido málico, xilitol e maltodextrina.<br><br><b>Duração:</b> 12 semanas | <b>Primários:</b> estresse oxidativo, inflamação, GSH <sup>(28)</sup> , MDA <sup>(25)</sup> , 8OHdG <sup>(29)</sup> .<br><br><b>Secundários:</b> Tetas de qualidade de vida(QOF) e atividade física (MET/h) | -Melhora na disposição para a atividade física (MET/h) no grupo tratado com probiótico.<br><br>-Melhora na pontuação do QOF em ambos os grupos tratados com | NA <sup>(3)</sup> | <i>L. rhamnosu</i> HA-114<br>↓ 8OHdG <sup>(29)</sup> e TNF-α<br><br><i>B. Longum.</i><br>↑ GSH <sup>(28)</sup><br><br><i>B. Longum</i> e <i>L. rhamnosus</i><br>↓ IL-6 e LPS | Akhgarjand et al. <sup>18</sup> (2024) |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                   |                                        |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------|
|                                                      | <p><b>Randomização:</b><br/>Aleatória, em seis blocos com base na idade e sexo, proporção 1:1:1 em cada bloco e 3 grupos.</p> <p><b>Critério diagnóstico:</b><br/>NINCDS<sup>(22)</sup>, FAST<sup>(27)</sup>, ressonância magnética</p>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                          | probiótico, sobretudo os participantes que receberam <i>L. rhamnosus</i> .                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                        |
| <i>L. rhamnosus</i> HA-114 ou <i>B. longum</i> R0175 | <p><b>Local de estudo:</b><br/>Teerã-Irã</p> <p><b>Tipo de estudo:</b><br/>ECR<sup>(1)</sup>, duplo-cego, controlado.</p> <p><b>Característica da população:</b><br/>adultos com idade entre 50 e 90 anos, com DA leve e moderado (n=90).</p> <p><b>Randomização:</b><br/>A randomização de bloco permutado estratificado foi realizada em duas categorias com base na idade e sexo usando o site</p> | <p><b>Probiótico:</b><br/><i>L. rhamnosus</i> HA-114 (10<sup>15</sup> cápsula) ou <i>B. longum</i> R0175 (10<sup>15</sup> / cápsula) 2 vezes/dia</p> <p><b>Placebo:</b> ácido málico, xilitol e maltodextrina 2/dia</p> <p><b>Duração:</b><br/>12 semanas</p> | <p><b>Primários:</b><br/>função cognitiva,</p> <p><b>Secundários:</b><br/>Atividades da Vida Diária (AVD), transtorno Ansiedade Generalizada (GAD-7) <sup>(30)</sup></p> | <p>-Houve melhora no escore total do MEEM<sup>(8)</sup> (avaliação da função cognitiva) apenas no grupo que recebeu <i>B. longum</i>.</p> <p>-Em comparação ao placebo, houve melhora nos domínios orientação, registro, atenção, recordação, linguagem e visuoespacial nos grupos</p> | NA <sup>(3)</sup> | NA <sup>(3)</sup> | Akhgarjand et al. <sup>19</sup> (2022) |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                                                                 |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                             | www.randomizati<br>on. com.<br><b>Critério<br/>diagnóstico:</b><br>FAST <sup>(27)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>tratados com probióticos.</p> <p>-Houve melhora na atividade de vida diária nos grupos tratados com probióticos.</p> <p>-Houve redução no escore obtido no GAD-7<sup>(30)</sup> (teste de ansiedade generalizada) nos grupos tratados com probióticos.</p> |                   |                                                                 |                                    |
| <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> e <i>B. Lactis</i> . <i>L. acidophilus</i> , <i>B. Bifidum</i> e <i>B. longum</i> | <p><b>Local do estudo:</b><br/>Irã :Teerã, Kashan, Ravand, Aran e Bidgol</p> <p><b>Tipo de estudo:</b><br/>ECR<sup>(1)</sup>, duplo-cego, controlado por placebo</p> <p><b>Característica da população:</b><br/>adultos com idade 65 a 90 anos, com DA de moderado a grave (n=60). Sendo 83,5% com DA grave.</p> <p><b>Randomização:</b><br/>pareados quando</p> | <p><b>Probiótico:</b><br/>Cápsula 1: <i>L. fermentum</i>, <i>L. plantarum</i> e <i>B. Lactis</i><br/>Cápsula 2: <i>L. acidophilus</i>, <i>B. Bifidum</i> e <i>B. Longum</i> .<br/>Dosagem total 3 x10<sup>9</sup> UFC<sup>(2)</sup>. O grupo probiótico recebeu um de cada cápsula em dias alternados.</p> <p><b>Placebo:</b> 500 mg de maltodextrina</p> <p><b>Duração:</b></p> | <p><b>Primários:</b><br/>Função cognitiva (TYM)<sup>(31)</sup></p> <p><b>Secundários:</b><br/>Concentrações sérica de IL-6, IL-10 e TNF-α, 8-OHdG<sup>(29)</sup>, NO<sup>(32)</sup>, MDA<sup>(25)</sup>, CAT<sup>(33)</sup>, GSH<sup>(28)</sup>.</p> | <p>- Não houve melhora significativa na função cognitiva no grupo tratado com probiótico.</p>                                                                                                                                                                 | NA <sup>(3)</sup> | Não encontrou diferença significativa em nenhum dos parâmetros. | Agahi et al <sup>20</sup> . (2018) |

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                                                                              |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                | a gravidade da doença e com base no gênero, IMC e idade.<br><br><b>Critério diagnóstico:</b><br>NINDS-ADRDA <sup>(22)</sup> , TYM <sup>(31)</sup><br>( $< 45/50$ )                                                                                                                                                 | 12 semanas                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                   |                                                                                                              |                                         |
| <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , e <i>Streptococcus thermofílico</i> e <i>frutooligossacarídeos</i> | <b>Local do estudo:</b><br>Teerã- Irã<br><br><b>Tipo de estudo:</b><br>ECR, cego controlado por placebo<br><br><b>Característica da população:</b><br>adulto com $>60$ anos ( $n=60$ ) e DA leve a moderado.<br><br><b>Randomização:</b><br>Em bloco<br><br><b>Critério diagnóstico:</b><br>NIA-AA <sup>(23)</sup> | <b>Probiótico:</b><br>GeriLact <sup>®</sup> (probiótico e prebiótico), $10^9$ UFC <sup>(2)</sup> de 7 cepas, 2 cápsula/dia<br><b>Placebo:</b><br>500 mg Maltodextrina<br><b>Duração:</b><br>12 semanas | <b>Primário:</b><br>Função cognitiva (MMSE) <sup>(8)</sup><br><b>Secundário:</b><br>desempenho físico e funcional (BARTHEL) <sup>(34)</sup> , fatores metabólicos (Lipídios, glicemia e albumina) e vit D | Não houve melhora significativa na função cognitiva dos participantes que receberam probiótico, embora tenha sido observada menor deterioração nessa função entre os participantes do grupo probiótico. | NA <sup>(3)</sup> | Não foram observados efeitos favoráveis no perfil lipídico, concentração sérica de vitamina D e de albumina. | Mehmandoust et al. <sup>21</sup> (2023) |

230 <sup>(1)</sup> ECR: ensaio clínico randomizado; <sup>(2)</sup> UFC: unidade formadora de colônia; <sup>(3)</sup> NA: não avaliado; <sup>(4)</sup> MoCA: Montreal Cognitive Assessment; <sup>(5)</sup> RBANS: Repeatable  
 231 Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; <sup>(6)</sup> CERAD-K: Versão coreana- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; <sup>(7)</sup> BDNF: fator  
 232 neurotrófico derivado do cérebro; <sup>(8)</sup> MMSE/MEEM: Mini Exame do Estado Mental; <sup>(9)</sup> SWLS: Satisfaction With Life Scale; <sup>(10)</sup> GDS-K: Versão coreana-Geriatric  
 233 Depression Scale; <sup>(11)</sup> PANAS: The Positive Affect and Negative Affect Schedule; <sup>(12)</sup> MCI-Screen: versão japonesa do teste de memória de lista de palavras; <sup>(13)</sup> BDHQ:  
 234 Brief-type Self-administered Diet History Questionnaire; <sup>(14)</sup> ADAS-Jcog: versão japonesa da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; <sup>(15)</sup> CDR: Classificação  
 235 Clínica de Demência; <sup>(16)</sup> GM: Gray Matter extent; <sup>(17)</sup> VOI: Volume of Interest; <sup>(18)</sup> PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; <sup>(19)</sup> GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale;  
 236 <sup>(20)</sup> JMCIS: versão japonesa; <sup>(21)</sup> DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; <sup>(22)</sup> NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and  
 237 Communication Disorders and Stroke; <sup>(23)</sup> NI-AAA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria; <sup>(24)</sup> SOD: superóxido dismutas; <sup>(25)</sup> MDA:  
 238 malondialdeído; <sup>(26)</sup> PCC: carbonilação de proteína; <sup>(27)</sup> FAST: score do Functional Assessment Staging Tool 4-6B; <sup>(28)</sup> GSH: glutatona; <sup>(29)</sup> 8OHdG: 8-hidroxi-2'-

239 desoxiguanosina; <sup>(30)</sup>GAD-7: escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada; <sup>(31)</sup> TYM: Test Your Memory; <sup>(32)</sup> NO: ÓXIDO NÍTRICO; <sup>(33)</sup> CAT: capacidade antioxidante  
240 total; <sup>(34)</sup> BARTHEL: Índice de Barthel.

241

242

243

244

245

246

247

248 A avaliação da função cognitiva variou bastante entre os estudos, tendo sido  
249 observado que várias metodologias de avaliação foram usadas para a triagem dos  
250 participantes. Entre os testes utilizados tem-se: *Montreal Cognitive Assessment Scale*  
251 (MoCA), *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS),  
252 MCIScreen(JMCIS)- versão japonesa MCI Screen, *Mini-Mental State Examination* (MMSE),  
253 *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Functional Assessment Staging Tool* (FAST). Em 4  
254 artigos<sup>6,18,20,21</sup>, também foram utilizados os critérios clínicos baseados nos seguintes  
255 diagnósticos: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition criteria  
256 (DSM-V)]; the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke  
257 and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA  
258 Alzheimer's Criteria), National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria (NI-  
259 AAA), Clinical Dementia Rating (CDR). Em dois estudos<sup>6,18</sup>, foi utilizada a ressonância  
260 magnética com o propósito de classificar o nível da DA e excluir outros tipos de demência.  
261 Os principais testes de triagem para avaliação da função cognitiva utilizados nos estudos  
262 estão descritos no Quadro 3.

263 Em relação a suplementação de probióticos, os gêneros *Lactobacillus* e  
264 *Bifidobacterium* foram os mais usados na maioria dos estudos. Em um dos estudos, além  
265 dos gêneros já mencionados, houve a adição das cepas *Lactococcus lactis* BioF-224,  
266 *Lactococcus lactis* LY-66<sup>16</sup>; e em outro houve ainda a adição de *Streptococcus thermophilus*  
267 + frutooligosacarídeos<sup>21</sup>. Quanto a composição do probiótico, 7 artigos<sup>11,13,14,15,18,19,10</sup>  
268 usaram cepa única e 5 estudos usaram múltiplas cepas<sup>12,16,6,20,21</sup>. Os probióticos foram  
269 administrados em cápsula ou em sachê. No que tange à duração dos estudos, os protocolos  
270 tiveram duração de 12 semanas em 9 estudos, e os outros 3 apresentaram duração de 10,  
271 16 e 24 semanas. As principais cepas utilizadas nos estudos estão indicadas no Quadro 4.

272 Nos estudos com indivíduos de idade superior a 65 anos, sem declínio cognitivo, a  
273 suplementação com probióticos melhorou os domínios de memória  
274 imediata/visoespacial/construcional, atenção e memória atrasada<sup>11</sup>, flexibilidade mental e  
275 redução do estresse<sup>12</sup>. Nos indivíduos com demência leve, utilizando-se suplementação  
276 com cepa única, houve relato de melhora na memória visual<sup>13</sup>, aumento na subescala de  
277 memória tardia e imediata<sup>14</sup>, melhora no subdomínio orientação (teste ADAS-Jcog) e no  
278 subdomínio repetição (teste MMEM)<sup>15</sup>. Interessante pontuar que no estudo de Asaoka et  
279 al.<sup>15</sup>, foram observadas melhoras nos domínios "orientação do tempo" e "escrita" após  
280 suplementação de probiótico por 24 semanas.

281  
282  
283  
284  
285

**Quadro 3.** Testes de triagem utilizados para avaliação da função cognitiva e qualidade de vida

| Função cognitiva para triagem       |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sigla                               | Nome do teste                                                                                                                                  | Característica avaliada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pontuação                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| MoCA <sup>11,16,22</sup>            | <i>Montreal Cognitive Assessment</i>                                                                                                           | É uma escala de 30 pontos que abrange vários domínios cognitivos, incluindo memória a curto prazo, orientação espaço-temporal, atenção, concentração, função visoespacial, função executiva, memória verbal, linguagem, nomeação e pensamento abstrato. Usado para detectar comprometimento cognitivo leve.                                             | ≥ 26 pontos: Cognição normal (mas pode variar conforme escolaridade).<br>18 a 25,2 pontos: possível comprometimento cognitivo leve (CCL).<br>10 a 17 pontos: declínio cognitivo moderado<br>< 10 pontos: declínio cognitivo grave<br><b>+1 ponto</b> se o paciente tem ≤ 12 anos de estudo |
| RBANS <sup>11,17,23</sup>           | <i>Repeatable Battery for Neuropsychological Status</i>                                                                                        | É composto por 12 subtestes, avalia: memória imediata, visuoespacial/construcional, atenção, linguagem, memória atrasada                                                                                                                                                                                                                                | Abaixo de 70 - comprometimento cognitivo<br>70-89 dificuldades leves a moderadas.<br>≥ 90- normal                                                                                                                                                                                          |
| MEEM <sup>12,14,15,16,6,17,24</sup> | <i>Mini-Mental State Examination</i>                                                                                                           | É um breve questionário de 30 pontos, inclui onze itens. Avalia as categorias: orientação de tempo, orientação de espaço, registro, atenção e cálculos, recordar, linguagem, repetição e comandos complexos                                                                                                                                             | 24–30 pontos: Cognição normal (ajustes por escolaridade podem ser necessários).<br>18–23 pontos: Comprometimento cognitivo leve ou moderado<br>≤ 17 pontos: suspeita de demência                                                                                                           |
| DSM <sup>6,25</sup>                 | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder</i>                                                                                    | Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição. Usa os critérios início e progressão, declínio cognitivo, evidência genética, exclusão de outras causas de demência, exames complementares, Neuroimagem mostrando atrofia cerebral, especialmente no hipocampo, impacto funcional.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| NINCDS-ADRDA <sup>26,6,18,20</sup>  | <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> | Critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame e da Associação de Doença de Alzheimer. Classifica DA em formas provável, possível e definitiva e improvável. Utiliza oito domínios: memória, linguagem, percepção, atenção, capacidades construtivas, orientação, resolução de problemas, capacidades funcionais. |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                           |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NI-AAA <sup>6,21,27</sup> | Critérios do Instituto Nacional sobre Envelhecimento e da Associação de Alzheimer | Usa critérios clínicos mais biomarcadores proteína beta- amiloide(A $\beta$ ), proteína tau total e fosforilada                                                                                                                                                                                                                | Classificação:<br>Doença de Alzheimer pré-clínica, comprometimentocognitivo leve e doença de alzheimer com demência;                                                                                                                                                                           |
| CDR <sup>15,6,28</sup>    | <i>Clinical Dementia Rating scale</i>                                             | Classificação Clínica de Demência de acordo com os critérios: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e passatempos, cuidados pessoais.                                                                                                                                            | CDR 0- saudável, CDR 0,5-Demência Questionável, CDR 1-Demência Leve, CRD 2- Demência Moderada, CDR 3-Demência Grave                                                                                                                                                                            |
| FAST <sup>18,19,29</sup>  | <i>Functional Assessment Stages</i>                                               | Essa escala avalia a progressão da doença de Alzheimer com base na perda de habilidades funcionais, desde o estágio normal até o estágio avançado. Não é influenciado pela escolaridade.                                                                                                                                       | Classificação em 16 estágios, subdivisões dos estágio 6 e 7. FAST1: adulto sem queixas cognitivas, FAST 2: Envelhecimento sem suspeita de Doença de Alzheimer (DA), FAST 3: Compatível com DA incipiente, FAST 4: DA leve, FAST 5: DA moderada, FAST 6: DA moderada a grave, FAST 7:DA grave . |
| TYM <sup>30,31</sup>      | <i>Self administered cognitive screening test</i>                                 | uma série de 10 tarefas em uma folha de cartão frente e verso com espaços para o paciente preencher. As tarefas são orientação, capacidade de copiar uma frase, conhecimento semântico, cálculo, fluência verbal, similaridades, nomeação, habilidades visoespaciais e recordação de uma frase copiada, totalizando 50 pontos. | Cognição normal:≥47/50<br>Comprometimento cognitivo leve (CCL): 40–46<br>Possível demência:≤39                                                                                                                                                                                                 |

287

288

289

290

291

292

293

294

295  
296  
297  
298

**Quadro 4.** Cepas e testes utilizados para avaliação da função cognitiva ou para qualidade de vida

| Cepa                                                                                                                                                                                                                   | Função cognitiva                                 |                                                                                                                                                                                                                                   | Autor                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>B.longum</i> BB68S                                                                                                                                                                                                  | RBANS                                            | Melhora na pontuação total e nos seguintes domínios: memória imediata, visuoespacial/construcional, atenção e memória tardia.                                                                                                     | Shi et al. <sup>11</sup> (2023)       |
| <i>B. bifidum</i> BGN4 e <i>B longum</i> BORI                                                                                                                                                                          | CERAD-K                                          | Melhora da flexibilidade mental, atividade cognitiva de planejamento e execução no grupo probiótico.                                                                                                                              | Kim et al. <sup>12</sup> (2020)       |
|                                                                                                                                                                                                                        | QV (SWLS)                                        | Não afetou a pontuação.                                                                                                                                                                                                           |                                       |
|                                                                                                                                                                                                                        | GDS-K                                            | Não afetou a pontuação.                                                                                                                                                                                                           |                                       |
|                                                                                                                                                                                                                        | PANAS                                            | Não afetou a pontuação.                                                                                                                                                                                                           |                                       |
|                                                                                                                                                                                                                        | Estresse                                         | Reduziu significativamente (p>0,05) no grupo probiótico.                                                                                                                                                                          |                                       |
| <i>L. plantarum</i> OLL2712                                                                                                                                                                                            | Cognitrax (CNSVS)                                | Grupo ativo mostrou uma melhora significativa (p=0,04) no teste de memória visual (VIM).                                                                                                                                          | Sakurai et al. <sup>13</sup> (2022)   |
| <i>B. breve</i> A1                                                                                                                                                                                                     | RBANS                                            | RMANS<41: mostrou melhora da memória tardia (p=0,014) e imediata (p=0,041) no grupo tratado.                                                                                                                                      | Kobayashi et al. <sup>14</sup> (2019) |
|                                                                                                                                                                                                                        | MMSE                                             | RBANS<41: aumentou significativamente no grupo probiótico (P=0,027). Melhoras na subescala, orientação de tempo(p=0,018), orientação de lugar (0,027), cálculo (p=0,044) e linguagem (p=0,001).                                   |                                       |
| <i>B.breve</i> MCC1274                                                                                                                                                                                                 | ADAS-Jcog.                                       | Subdomínio “orientação” houve melhora significativa na semana 24 no grupo do probiótico.                                                                                                                                          | Asaoka et al. <sup>15</sup> (2022)    |
|                                                                                                                                                                                                                        | MMSE                                             | MEEM <25- houve melhora significativa no subdomínio “repetição” na semana 16; “orientação do tempo” e “escrita” na semana 24 no grupo do probiótico.                                                                              |                                       |
|                                                                                                                                                                                                                        | Neuroimagem (VSRAD- Atrofia cerebral)            | A suplementação com probióticos tendeu a suprimir a progressão, entre os indivíduos com atrofia cerebral progressiva (pontuação Z do VOI ≥ 1,0). No grupo placebo houve um aumento nos escores de extensão GM e extensão VOI ≥ 1. |                                       |
| <i>L. plantarum</i> BioF-228,<br><i>L Lactococcus lactis</i> BioF-2224,<br><i>B. lactis</i> CP-9,<br><i>L. rhamnosus</i> Bv-77,<br><i>L. johnsonii</i> MH-68,<br><i>L paracasei</i> MP137, <i>L. Salivarius</i> AP-32, | MMSE                                             | Melhora nas subescalas de atenção (p<0,001), cálculo e recordação (p<0,001) no grupo tratado com probiótico.                                                                                                                      | Fei MP et al. <sup>16</sup> (2023)    |
|                                                                                                                                                                                                                        | MoCA                                             | Melhora nas funções visuoespaciais e executivas (p<0,001) e na recordação (p<0,001) no grupo tratado com probiótico.                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                                                                                                                                        | PSQI (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh) | Melhora nos escores subjetivos de qualidade do sono (p < 0,001), tempo para adormecer (p<0,05) e duração do sono (p<0,001).                                                                                                       |                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                            |                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>L. acidophilus</i> TYCA06,<br><i>Lactococcus lactis</i><br>LY-66,<br><i>B. lactis</i><br>HNO19,<br><i>L.rhamnosus</i> HNO01,<br><i>L. paracasei</i><br>GL-156,<br><i>B.animalis</i><br>BB-115,<br><i>L. casei</i><br>CS-773,<br><i>L.reuteri</i> TSR332,<br><i>L.fermentum</i> TSF331,<br><i>B.infantis</i> BLI-02,<br><i>L.plantarum</i><br>CN2018. |                                            |                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |
| <i>B. breve</i> A1<br>(MCC1274)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RBANS                                      | Melhora significativa no escore total e nos seguintes domínios memória imediata, visuoespacial/construcional e memória tardia.                                                                                                           | Xiao et al. <sup>17</sup> (2020)       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | JMCIS                                      | Melhora significativa no escore total.                                                                                                                                                                                                   |                                        |
| <i>B.longum</i> subsp.<br><i>infantis</i> BLI-02, <i>B. breve</i> Bv-889, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9, <i>B. bifidum</i> VDD088 e <i>L. plantarum</i> PL-02                                                                                                                                                                            | ADAS-Cog, MMSE, ADL e CDR                  | Não houve alteração significativa nos escores dos testes cognitivos aplicados após o tratamento com o probiótico. Porém, houve tendência de melhores resultados no grupo que recebeu o probiótico, embora sem significância estatística. | Hsu et al. <sup>6</sup> (2024)         |
| <i>L. rhamnosus</i> HA-114 ou <i>B. longum</i> R0175                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                            | Melhora na pontuação do teste de qualidade de vida (QOF) em ambos os grupos tratados com probiótico, sobretudo os participantes que receberam <i>L. rhamnosus</i> .                                                                      | Akhgarjand et al. <sup>18</sup> (2024) |
| <i>L. rhamnosus</i> HA-114 ou <i>B. longum</i> R0175                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MEEM                                       | Melhora no escore total apenas no grupo que recebeu <i>B. Longum</i> .<br>Melhora nos domínios orientação, registro, atenção, recordação, linguagem e visuoespacial nos grupos tratados com probióticos                                  | Akhgarjand et al. <sup>19</sup> (2022) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | GAD-7<br>(teste de ansiedade generalizada) | Redução no escore no grupo probiótico.                                                                                                                                                                                                   |                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | AVD<br>(Atividades da Vida diária)         | Melhora no grupo tratado com probiótico.                                                                                                                                                                                                 |                                        |
| <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> e <i>B. Lactis</i> .<br><i>L. acidophilus</i> , <i>B. Bifidum</i> e <i>B. longum</i>                                                                                                                                                                                                                          | NINDS-ADRDA                                | Não houve melhora significativa na função cognitiva no grupo tratado com probiótico.                                                                                                                                                     | Agahi et al. <sup>20</sup> (2018)      |

|                                                                                                                                                                                      |        |                                                                                                                                                                                                         |                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , e <i>Streptococo termofilico</i> e frutooligossacarídeos | NIA-AA | Não houve melhora significativa na função cognitiva dos participantes que receberam probiótico, embora tenha sido observada menor deterioração nessa função entre os participantes do grupo probiótico. | Mehmandous et al. <sup>21</sup> (2023) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|

300 Nos estudos com indivíduos com idade superior a 65 anos, sem declínio cognitivo,  
301 a suplementação com probióticos melhorou os domínios de memória  
302 imediata/visoespacial/construcional, atenção e memória atrasada<sup>11</sup>, flexibilidade mental e  
303 redução do estresse<sup>12</sup>. Nos indivíduos com demência leve, utilizando-se suplementação  
304 com cepa única, houve relato de melhora na memória visual<sup>13</sup>, aumento na subescala de  
305 memória tardia e imediata<sup>14</sup>, melhora no subdomínio orientação (teste ADAS-Jcog) e no  
306 subdomínio repetição (teste MMEM)<sup>15</sup>. Cabe ressaltar que no estudo de Asaoka et al.<sup>15</sup>,  
307 foram observadas melhoras nos domínios “orientação do tempo” e “escrita” após  
308 suplementação de probiótico por 24 semanas. Os autores registraram ainda que os  
309 participantes do grupo placebo apresentaram atrofia cerebral da massa cinzenta (GM)<sup>15</sup>. O  
310 uso de multicepas foi relatado somente em um estudo com idosos com declínio leve e foi  
311 observada melhora nas subescalas de atenção, cálculo e recordação (teste MMSE),  
312 melhora nas funções visuoespaciais executivas e na recordação do avaliado (teste MoCA),  
313 assim como também demonstrou melhora nos escores subjetivos de qualidade do sono,  
314 tempo para adormecer e duração do sono<sup>16</sup>. Esses resultados corroboram os achados de  
315 Xião et al<sup>17</sup>, que observaram que a suplementação de probióticos cepa única, resultou em:  
316 melhora significativa no escore total do RBANS e no teste JMCIS<sup>17</sup>, melhorias específicas  
317 nos domínios cognitivos de memória imediata, habilidades visuoespaciais/construtivas e  
318 memória tardia (avaliado pelo RBANS)<sup>17</sup>

319 Em um dos estudos foi analisada a associação da função cognitiva com a ingestão  
320 nutricional diária em participantes com declínio leve, reportando que a memória composta  
321 foi pior para os participantes com maior ingestão de colesterol, enquanto que, para os  
322 participantes com maior ingestão de vitamina K, o uso de probiótico teve efeito positivo na  
323 memória composta<sup>13</sup>.

324 Nos estudos em indivíduos com DA observou-se melhora nos domínios orientação,  
325 registro, atenção, recordação, linguagem e visuoespacial<sup>19</sup> e melhora na pontuação do teste  
326 QOF<sup>18</sup>. Entretanto, em três estudos que avaliaram a suplementação probiótica com  
327 multicepas, não foi observada melhora significativa na função cognitiva<sup>20,6,21</sup>.

328 Em relação aos efeitos na composição da microbiota intestinal de indivíduos  
329 saudáveis com idade entre 60 e 75 anos, foi observado que a intervenção probiótica de  
330 cepa única aumentou a adundância relativa de *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium*,  
331 e, ao mesmo tempo, promoveu diminuição relativa de *Proteobacteria*, *Solobacterium* e  
332 *Oribaceterium*<sup>11</sup>. Além disso, os autores também reportaram menores abundâncias  
333 relativas de *Eubacterium\_hallif\_grupo Collinsella*, *Parabacteroides*, *Tyzzarella*, *Bilophila*,  
334 *Eubacterium\_saphenum\_group* e *Negativicutes*<sup>11</sup>. Quanto aos sintomas gastrointestinais  
335 evidenciou-se uma melhora significativa na flatulência e distensão abdominal com o uso de  
336 probiótico multicepas<sup>12</sup>. No entanto, não foi detectada diferença significativa no nível de  
337 OTU e na abundância relativa ao filo. Por outro lado, houve redução de *Eubacterium*,  
338 *Allissonela*, *Clostridiales* e *Prevotellacea* após o consumo de probiótico<sup>12</sup>.

339 Em indivíduos com declínio cognitivo foi observada uma redução na abundância de  
340 *Lachnoclostridium*, *Monoglobus* e *Oscillibacter*, quando comparado com o controle<sup>13</sup>. Na  
341 Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS), houve redução do escore total,  
342 da dor abdominal superior, da dor relacionada à fome, hálito, do odor de urina, da  
343 constipação e da presença de fezes secas no grupo que foi suplementado com probiótico<sup>16</sup>.  
344 Além disso, observou-se aumento da abundância relativa de *Bacteroidetes*, *Blautia*,  
345 *Lachnospiraceae*, *Muribaculaceae*, *Haemophilus*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*,  
346 *Anaerostipes*, *Erysipelotrichaceae*, *Prevotellaceae* e *Pantoea*<sup>16</sup>. Em indivíduos com  
347 pontuação MMSE<25, o que indica declínio cognitivo, observou-se uma abundância relativa  
348 signifivativamente menor de *Actinobacterium* no nível filo e *Bifidobacterium* no nível de  
349 gênero, enquanto a abundância relativa de *Prevotella*, *Clostridiaceae*, *Ruminococaceae* e  
350 *Plascolarctobacterium* foi significativamente maior<sup>15</sup>.

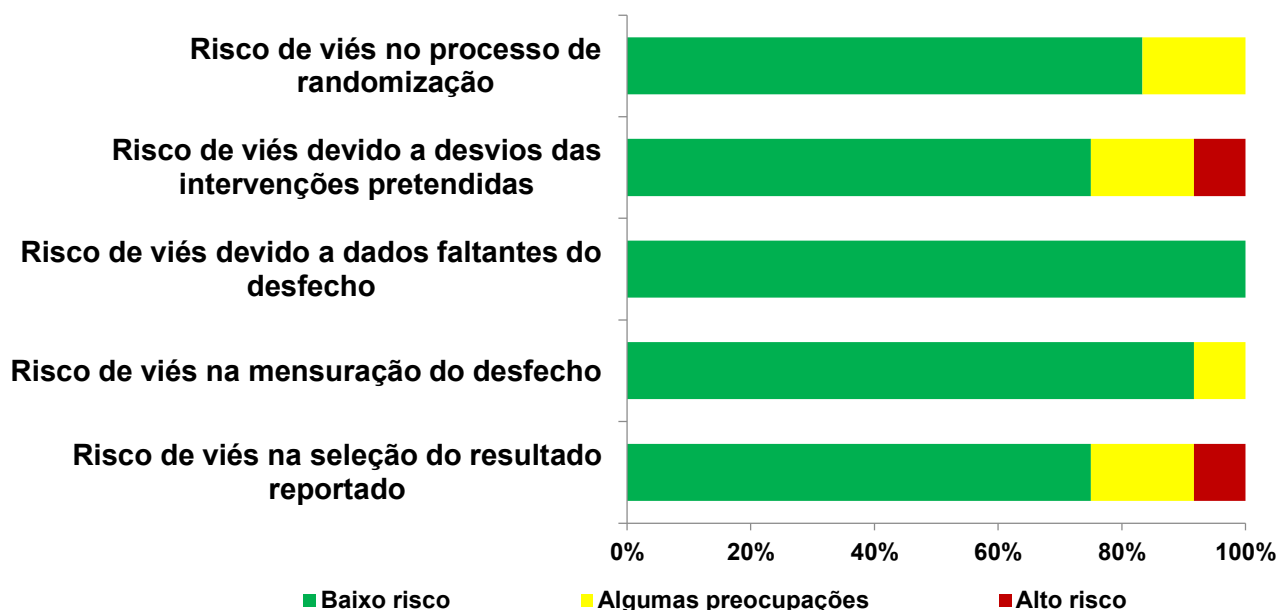
351 Considerando os estudos realizados com indivíduos diagnosticados com DA, apenas  
352 um deles analisou a composição da microbiota, observando um aumento da abundância de  
353 *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* e *Akkermansia* ao nível de  
354 gênero, além de redução de *Megamonas*, embora sem diferenças significativas<sup>6</sup>.

355 Na investigação do fator neurotrófico, o nível do BDNF sérico aumentou  
356 significativamente com a utilização do probiótico em comparação ao placebo nos grupos  
357 sem declínio, com declínio leve e indivíduos com DA<sup>12,16,6</sup>. A suplementação de *L.*  
358 *ramnosus* HA-114 reduziu TNF- $\alpha$  e 8OHdG, enquanto que a suplementação com *B.*  
359 *Longum* elevou a concentração de GSH em participantes com DA<sup>18</sup>. Vale destacar que  
360 ambas as cepas probióticas diminuíram os fatores inflamatórios IL-6 e LPS<sup>18</sup>. Agahi et al.<sup>20</sup>  
361 não encontraram alterações significativas nos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-10, TNF-  
362  $\alpha$ ) nem nos biomarcadores antioxidantes (CAT, MDA, NO, 8-OHdG) após 12 semanas de  
363 suplementação com probióticos em idosos com doença de Alzheimer grave. Em relação  
364 aos demais desfechos verificou-se que a suplementação com *L. rhamnosus* HA-114 e *B.*  
365 *longum* R0175 em comparação com placebo, melhorou não apenas a pontuação da  
366 qualidade de vida (QOF), mas também a disposição para a atividade física (MET/h)<sup>18</sup>.  
367 Resultados positivos na redução da ansiedade generalizada (GAD-7) foram reportados  
368 após a suplementação com *L. rhamnosus* HA-114 e *B. longum* R0175<sup>19</sup>.

369 Quanto aos efeitos colaterais, apenas 1 estudo relatou constipação leve no grupo  
370 que recebeu a suplementação com probiótico<sup>15</sup>.

371 Em relação à análise do risco de viés, observou-se que grande parte (66%) dos  
372 estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés (Figura 2).

373  
374



375  
376

377 **Figura 2.** Análise do risco de viés por meio da ferramenta Rob2 dos estudos incluídos na revisão

378  
379

## 380 DISCUSSÃO

381

382 A DA é uma doença neurodegenerativa que acomete principalmente os idosos, e  
383 pode ser caracterizada em demência de início precoce, quando ocorre antes dos 65 anos  
384 e tardia, após essa idade<sup>32</sup>. Ressalta-se que a doença pode se desenvolver  
385 silenciosamente entre 10 a 20 anos antes do diagnóstico, com acúmulo inicial de proteínas  
386 tóxicas ( $\beta$ -amiloide e tau) no cérebro sem provocar sinais e/ou sintomas evidentes no

estágio inicial <sup>33,34</sup>. As alterações neuropatológicas iniciais levam a sinais sutis, como pequenos esquecimentos, dificuldade em tarefas complexas e mudanças comportamentais, que evoluem gradualmente para perda de memória mais acentuada, desorientação e dependência funcional. Dentre os principais sinais da DA, destaca-se a dificuldade ao escrever, falar, declínio da memória e dificuldade na resolução de tarefas cotidianas e, com a progressão da doença, os sintomas se agravam comprometendo a qualidade de vida <sup>32,33</sup>.

No que tange à função cognitiva três fases de comprometimento podem ser observadas, a saber: (1) estágio pré-clínico, caracterizado pela capacidade cognitiva normal; (2) o estágio prodromico, caracterizado por comprometimento cognitivo leve (CCL); e (3) o estágio de demência, com comprometimento funcional. A fase de demência do Alzheimer, por sua vez, é dividida em demência leve, moderada e grave<sup>35,36,27</sup>. Assim, pessoas com DA requerem reavaliação e uso de abordagem personalizadas para as suas necessidades, que podem incluir multimorbidade física, sintomas neuropsiquiátricos, psicológicos, comportamentais, cognitivos, mudanças funcionais e físicas<sup>33</sup>.

É válido discutir que intervenções preventivas podem atrasar o início dos sintomas e, quando a demência se manifesta, sua progressão pode ser mais lenta. O resultado é uma melhor qualidade de vida e menor carga para o indivíduo e o sistema de saúde<sup>33</sup>. Uma dessas intervenções é a suplementação de probióticos, tanto em idosos saudáveis quanto naqueles que já apresentam alguma alteração na função cognitiva. Em estudos com idosos saudáveis, foi observado que a suplementação com probióticos impacta positivamente na saúde intestinal e pode contribuir para atenuar o declínio cognitivo e cerebral, mostrando potencial para proporcionar envelhecimento cognitivo saudável. Uma das explicações está relacionada ao fato de que os probióticos aumentam a integridade da barreira hematoencefálica à medida que melhoram a microbiota intestinal, principalmente pelo aumento da produção de AGCC, proporcionando redução dos sintomas nas doenças neurodegenerativas<sup>4</sup>. Existem evidências de que os AGCC interferem nas interações proteína-proteína entre os peptídeos beta-amiloides (A $\beta$ ), interrompendo sua passagem em oligômeros neurotóxicos, principais toxinas que provocam disfunção das sinapses e os déficits cognitivos na DA<sup>37</sup>. Além disso, os AGCC também atuam na diferenciação de células T CD4 e seus fenótipos Th1 e Th17, levando à produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10. Ademais, os AGCC podem se ligar a receptores celulares específicos de metabólitos no tecido linfóide associado ao intestino, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, suprimindo, assim, a resposta inflamatória microglial. Esses mecanismos podem atenuar a inflamação sistêmica crônica que desempenha um papel fundamental na patogênese da DA<sup>38,3</sup>.

A alteração na composição microbiana, observada na DA, está diretamente relacionada a processos inflamatórios, uma vez que a redução de *Firmicutes* diminui a produção de AGCC, que tem efeitos neuroprotetores, enquanto o aumento de *Proteobacterias* eleva os níveis de lipopolissacarídeos (LPS), exacerbando a neuroinflamação. Esse fato pode sugerir uma relação significativa entre as alterações na microbiota intestinal e o grau de declínio cognitivo, como ocorre na DA<sup>39</sup>. Interessante ressaltar que os estudos incluídos nesta revisão demonstram uma correlação significativa entre as mudanças na composição da microbiota intestinal e a função cognitiva. Em indivíduos sem declínio cognitivo, a intervenção com *Bifidobacterium longum* BB68S melhorou significativamente a função cognitiva, e entre os 5 domínios analisados, apenas a linguagem não apresentou melhora significativa. Observou-se que a suplementação de probiótico acarretou aumento da abundância de *Firmicutes*, *Bifidobacteria*, *Actinobacteria* e diminuição de *Proteobacteria*, abundâncias relativas de *Solobacterium* e *Oribacterium*, associados a melhora da função cognitiva nos domínios de memória imediata/visoespacial/construcional, atenção e memória atrasada<sup>11</sup>. Outro achado interessante foi a correlação entre *Proteobactérias* e a pior cognição, gerando baixa

439 pontuação nos testes MMSE/MoCA<sup>11</sup>. Por outro lado, a abundância de *Firmicutes*  
440 (*Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*) pode está correlacionada à melhor  
441 cognição gerando aumento no escore dos testes MMSE/MoCA<sup>11</sup>. Desse modo, é relevante  
442 destacar que a disfunção da microbiota pode contribuir para progressão da DA, e que o  
443 declínio cognitivo está associado à perda de diversidade na microbiota intestinal<sup>3</sup>.

444 Essas alterações precedem a demência clínica que são detectáveis com declínio  
445 cognitivo leve e podem ser alvos terapêuticos para a intervenção precoce<sup>40</sup>, o que parece  
446 ser uma alternativa interessante para a prevenção do declínio na função cognitiva. Em  
447 indivíduos saudáveis, o uso de *B. bifidum* BGN4 e *B. logum* BORI foi capaz de modular a  
448 microbiota intestinal e ocasionar melhora nos sintomas gastrointestinais, como a flatulência  
449 e distensão abdominal<sup>12</sup>. Este efeito pode estar relacionado à redução de *Eubacterium*,  
450 *Allisonella*, *Clostridiales* e *Prevotellaceae*, o que também contribuiu para melhorar o declínio  
451 cognitivo, a flexibilidade mental e a redução do estresse<sup>12</sup>. Vale ressaltar que estas  
452 bactérias são pró-inflamatórias, especialmente no caso da *Allisonella*, que produz  
453 histamina, podem estimular a neuroinflamação em indivíduos com DA<sup>41</sup>.

454 Nos estudos conduzidos em indivíduos com declínio leve da função cognitiva, a  
455 suplementação com probióticos parece ser uma estratégia viável e interessante para a  
456 melhora da capacidade cognitiva. A suplementação com *L. plantarum* OLL2712 em idosos  
457 com declínio leve da função cognitiva ocasionou melhora na memória visual, considerada  
458 uma tarefa de alta dificuldade, e um sintoma preditor precoce do espectro da DA<sup>13</sup>. O efeito  
459 da suplementação com probiótico foi analisado também em função da ingestão de  
460 colesterol na dieta diária, tendo sido reportado que naqueles participantes com maior  
461 ingestão de colesterol houve menor efeito na memória composta<sup>13</sup>. Alterações no perfil  
462 lipídico em adultos parece representar um fator para declínio cognitivo e risco para doença  
463 de Alzheimer<sup>42</sup>. Em contraste, a suplementação com *L. plantarum* OLL2712 melhorou mais  
464 a memória composta em participantes com alta ingestão de vitamina K. Esse resultado  
465 pode refletir os efeitos sinérgicos da vitamina K e o probiótico na modulação da  
466 neuroinflamação da DA<sup>13</sup>. Outrossim, vale ressaltar o importante papel que a vitamina K  
467 exerce no metabolismo dos esfingolipídios cerebrais e na ativação de proteínas necessárias  
468 para as funções das células neuronais e gliais<sup>43</sup>.

469 Fei et al.<sup>16</sup>, em estudo também com idosos com declínio leve da função cognitiva foi  
470 observado resultado positivo na suplementação com multicepas indicando que a memória  
471 e as habilidades de aprendizagem foram aprimoradas, notavelmente evidenciadas pela  
472 melhora nas subescalas de atenção, cálculo e recordação pelo teste MMSE, e nas funções  
473 visuospaciais, executivas e recordação pelo teste de MoCA. Além disso, foi relatada  
474 melhora nos sintomas gastrointestinais e na qualidade do sono. Resultados semelhantes  
475 foram observados por Kobayashi et al.<sup>14</sup>, em estudo com idosos com declínio leve,  
476 utilizando a suplementação *B. breve* A1, por 12 semanas. Os autores relataram uma  
477 melhora na pontuação no teste MMSE após a intervenção, assim como aumento na  
478 subescala "memória imediata" do RBANS. Ressalta-se que essa melhora foi observada no  
479 subgrupo de pontuação baixa, evidenciando, assim que mais estudos com idosos com  
480 diferentes declínios cognitivos serão necessários para elucidar os resultados. Em trabalho  
481 anterior pré-clínico, Kobayashi et al.<sup>44</sup> encontraram correlação com a suplementação de  
482 *B. breve* A1 com a supressão da expressão gênica hipocampal de genes relacionados a  
483 inflamação. Esses resultados indicam que *B. breve* A1 poderia apresentar um mecanismo  
484 anti-inflamatório que explica a melhora na função cognitiva.

485 Explorando o potencial do *B. breve* MCC1274 (A1), Asaoka et al.<sup>15</sup> ampliaram a  
486 administração do probiótico para 24 semanas, em idosos com declínio leve da função  
487 cognitiva, avaliando a atrofia cerebral e correlacionando-a com os testes cognitivos. O  
488 grupo placebo apresentou aumento da atrofia cerebral, enquanto o grupo probiótico  
489 manteve a estabilidade cerebral, sugerindo que *B. breve* MCC1274(A1) tem a capacidade  
490 de interromper a atrofia cerebral, indicando efeito neuroprotetor. Além disso, o estudo

evidenciou que a administração de probiótico obteve maior eficácia em idosos pertencentes aos subgrupos com pior desempenho cognitivo. Esses achados alinham-se aos do estudo de Kobayashi et al.<sup>14</sup>, sugerindo que *B. breve* A1 oferece benefícios mais pronunciados em casos de maior comprometimento cognitivo<sup>15</sup>. Em modelo pré-clínico, a suplementação com *B. breve* MCC1274(A1) reduziu os níveis da amiloide hipocampal, atenuou a atividade da microglia e ocasionou a supressão da atividade de citocinas pró-inflamatórias, reforçando seu potencial terapêutico na neurodegeneração. Entretanto, os mecanismos precisos pelos quais o probiótico *B. breve* MCC1274 afeta esses processos, como interações do eixo intestino-cérebro ou modulação imunológica, não estão totalmente elucidados<sup>45,46</sup>.

Notadamente, três estudos que utilizaram *B. breve* A1 em idosos com declínio cognitivo leve apresentaram melhoras na função cognitiva<sup>14, 15,17</sup>. Foi relatado melhora significativa no escore total do RBANS especialmente nos domínios memória imediata, visuoespacial, construcional e memória tardia, o melhor desempenho da função cognitiva foi confirmada no teste JMCIS<sup>17</sup>. Estes achados sugerem que *B. breve* A1 atua positivamente tanto em indivíduos com declínio cognitivo leve. Portanto a cepa *B. breve* A1 poderia ser usada como terapia complementar em pessoas com comprometimento cognitivo.

O comprometimento cognitivo na DA na fase grave abrange todo o córtex cerebral, levando a déficits cognitivos profundos e a dependência total nas atividades diárias<sup>47</sup>. Reitera-se que, no cenário atual, não existe tratamento para a DA, de modo que estratégias preventivas multidomínio ganham destaque<sup>33</sup>. Em idosos com a DA, a administração de multicepas não alterou os escores dos testes cognitivos, embora tenha sido observada tendência de melhores resultados no grupo que recebeu o probiótico<sup>6,21</sup>. De forma semelhante, Agahi et al.<sup>20</sup> também não identificaram melhora na função cognitiva em idosos com DA após suplementação com multicepas. Outro estudo analisando o uso de multicepas em indivíduos com DA, não encontrou diferenças significativas quando ao declínio cognitivo<sup>21</sup>. Interessante discutir que quando se compara a suplementação de cepa única com a de multicepas, os estudos não são conclusivos. Uma meta-análise conduzida por McFarland et al.<sup>48</sup> indicou que, na maioria dos casos, não foram observadas diferenças significativas entre probióticos de cepa única e multicepas. Os autores pontuaram ainda que os resultados dependem da especificidade das cepas e da doença<sup>48</sup>. Por outro lado, Akhgarjand et al.<sup>19</sup>, usando duas intervenções *L. rhamnosus* HA-114 ou *B. longum* R0175 e o grupo placebo, encontraram melhora no escore total do MEEM apenas no grupo que recebeu *B. longum*. Em comparação ao placebo, houve melhora nos domínios orientação, registro, atenção, recordação, linguagem e visuoespacial nos grupos tratados com probióticos, evidenciando um impacto positivo no funcionamento cognitivo nestes domínios.

Além dos resultados na função cognitiva, alguns estudos indicaram melhora nas atividades de vida diária nos grupos que receberam probióticos, bem como observaram uma redução nos escores do teste de ansiedade generalizada (GAD-7), sugerindo diminuição dos sintomas de ansiedade, impactando na bem-estar dos indivíduos com comprometimento cognitivo leve a moderado<sup>19</sup>. Akhgarjand et al.<sup>18</sup>, reportaram melhora na qualidade de vida, além de maior disposição para a atividade física no grupo tratado com probiótico, principalmente aqueles que receberam *L. rhamnosus*.

Outrossim, a suplementação de probióticos também foi avaliada quanto aos efeitos sobre os fatores inflamatórios e antioxidantes. Em estudo utilizando *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI por 12 semanas em idosos saudáveis foi reportado o aumento dos níveis séricos do BDNF. O BDNF é mediador crucial da plasticidade neuronal, relacionados à memória nas sinapses do hipocampo<sup>12</sup>. Fei et al.<sup>16</sup> também comprovaram efeitos favoráveis do BDNF após 12 semanas em indivíduos com declínio leve da função cognitiva. Da mesma forma, estudo conduzido por Hsu et al.<sup>6</sup>, comprovaram que a suplementação com probióticos multicepas em idosos com diagnóstico de DA, resultou em aumento de 36% nos

níveis séricos de BDNF. A deficiência deste fator neutrópico influencia o comprometimento cognitivo e o desenvolvimento de demência em adultos mais velhos <sup>49,50</sup>.

Interessante discutir que em estudo com indivíduos com declínio cognitivo leve foram observadas menores abundâncias dos gêneros *Lachnospirillum*, *Monoglobus* e *Oscillibacter* após a suplementação com a *L. plantarum* OLL2712. Estes gêneros estão ligados à resposta inflamatória, o que indica que a suplementação apresentou um efeito modulador importante<sup>13</sup>. Da mesma forma, estudo conduzido por Asaoka et al., observaram menor abundância relativa de *Actinobacteria*, no nível de filo, e *Bifidobacterium*, no nível de gênero e, por outro lado, maior abundância relativa de *Prevotella*, *Clostridiaceae*[g, *Ruminococcaceae*[g, e *Phascolarctobacterium* no subgrupo que recebeu a suplementação com probiótico (Quadro 2). Vale ressaltar que essa cepa probiótica parece modular esse desequilíbrio, possivelmente atuando na redução da inflamação sistêmica, na preservação da barreira hematoencefálica, e na regulação da ativação microglial<sup>51,52</sup>. As bactérias do filo *Actinobacteria*, especialmente do gênero *Bifidobacterium*, exercem efeitos anti-inflamatórios e produzem metabólitos neuroprotetores que favorecem a integridade da barreira intestinal e reduzem a neuroinflamação<sup>53</sup>. Já o aumento de *Prevotella* está relacionado a inflamação da mucosa mediada por Th17, elevando citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ <sup>54</sup>.

Em estudos sobre a suplementação de probiótico e o efeito nos fatores inflamatórios na presença de DA, os resultados ainda são contraditórios. Agahi et al.<sup>20</sup>, não encontraram alterações significativas nos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) nem nos biomarcadores antioxidantes (CAT, MDA, NO, 8-OHdG) após 12 semanas de suplementação com probióticos (multicepas) em idosos com DA. Os autores ressaltam que estes marcadores não são específicos para DA e que são vias sensíveis a várias doenças, sugerindo futuras investigações com S10012 e neopterina para pacientes com DA. O estudo apresentou algumas limitações que podem ter influenciado os resultados como: a inclusão de pessoas em estado grave da DA, amostra pequena, dosagem, a formulação, e o tempo da suplementação. Ao contrário, quando a suplementação foi feita com cepa única em indivíduos com DA, foi observada melhora nos fatores inflamatórios e antioxidantes, com redução dos níveis de 8-OHdG, TNF- $\alpha$ , IL-6 e LPS, além do aumento dos níveis de GSH (glutathiona), tendo efeitos diferentes, conforme a cepa<sup>17</sup>. Do mesmo modo, em estudo pré-clínico, utilizando a mesma suplementação com *L. rhamnosus*, foi reportada redução significativa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- $\alpha$  e IL-6, no tecido hipocampal. Ressalta-se que os níveis de citocinas inflamatórias estão elevados na DA, deste modo, a diminuição dessas moléculas poderia ajudar a proteger as células neurais da morte e da formação de placas de beta-amiloide, além de melhorar a comunicação neuronal e a função cognitiva<sup>55</sup>.

Nessa perspectiva, pondera-se que a falta de conhecimentos sobre quais cepas poderiam ser caracterizadas como assinatura biológica para as doenças neurodegenerativas, dificulta a aplicabilidade da suplementação na prática clínica. Outro fator que deve ser considerado está relacionado a ausência de evidências sobre a efetividade no uso de cepa única ou de multicepas. Outrossim, a falta de conhecimento de todas as interações entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, a identificação de marcadores bioquímicos e genéticos específicos, limita sobremaneira o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes contra as doenças neurodegenerativas. A ação dos probióticos também pode alterar de acordo com o metabolismo individual<sup>56</sup>. Além disso, pela sua baixa capacidade mucoadesiva e a retenção intestinal insuficiente sua colonização fica prejudicada. Nesse caso, estudos futuros são importantes para elucidar os aspectos discutidos acima, além de investigar o uso de tecnologias como a microencapsulação, encapsulamento em hidrogel e nanopartícula para aumentar a biodisponibilidade dos probióticos <sup>4</sup>.

## CONCLUSÃO

Considerando que intervenções precoces podem mitigar os sintomas decorrentes da progressão DA, os probióticos podem ser utilizados como uma estratégia para prevenção do declínio da função cognitiva. Além do efeito cognitivo, algumas cepas promoveram melhoras nos marcadores inflamatórios e oxidativos, composição da microbiota intestinal, processos que estão relacionados com DA. A cepa *B.breve* A1 apresentou efeitos promissores tanto em indivíduos com declínio leve como em idosos com DA.

Deste modo, a suplementação com probiótico parece ser uma opção terapêutica complementar para melhorar a cognição e a memória de pacientes com DA, tendo sido observado melhores resultados no início do declínio cognitivo. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos fisiológicos, a dose e duração do tratamento, os probióticos mais efetivos, efeito cepa-dependentes, considerando os efeitos sinérgicos e antagônicos, e as influências das especificidades individuais.

## REFERÊNCIAS

1. Von Bernhardt R, Tichauer JE, Eugén J. Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2010 Feb;112(4):1099-114.
2. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. Toward an improved definition of a healthy microbiome for healthy aging. *Nat Aging*. 2022 Nov;2(11):1054-1069.
3. You Mingming, Chen N, Yang Y, Cheng L, He H, Cai Y, et al. The gut microbiota-brain axis in neurological disorders. *MedComm*, v.5, n.8, p.e656, 2024.
4. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Feb 16;9(1):37.
5. Khan R, Di Gesù CM, Lee J, McCullough LD. The contribution of age-related changes in the gut-brain axis to neurological disorders. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2302801.
6. Hsu YC, Huang YY, Tsai SY, Kuo YW, Lin JH, Ho HH, et al. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. *Nutrients*. 2023; 16(1):16.
7. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Sep;7(7):e105-
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. Relatório Nacional sobre a Demência: Epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio\\_nacional\\_demencia\\_brasil.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_demencia_brasil.pdf)

9. Khan MS, Ikram M, Park JS, Park TJ, Kim MO. Gut Microbiota, Its Role in Induction of Alzheimer's Disease Pathology, and Possible Therapeutic Interventions: Special Focus on Anthocyanins. *Cells*. 2020 Apr 1;9(4):853.
10. Magistrelli L, Amoruso A, Mogna L, Graziano T, Cantello R, Pane M, et al. Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: *In vitro* Evidence. *Front Immunol*. 2019 May 7;10:969.
11. Shi S, Zhang Q, Sang Y, Ge S, Wang Q, Wang R, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;15(1):51
12. KIM CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(1):32-40.
13. Sakurai K, Toshimitsu T, Okada E, Anzai S, Shiraishi I, Inamura N, et al. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(20):4300
14. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of *Bifidobacterium breve*A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2019;10(5):511-520.
15. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, 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. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(1):75-95.
16. Fei Y, Wang R, Lu J, Peng S, Yang S, Wang Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Nurs*. 2023;51:167-175.
17. Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, Anoushirvani A, Djafarian K. The effects of probiotic supplements on oxidative stress and inflammation in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Inflammopharmacology*. 2024;32(2):1413-1420.
18. Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, Etesam F, Djafarian K. Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1032494.
19. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(1):139-147.
20. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol*. 2018; 9:662

699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750

.

21. Mehmandoust M, Raeesi S, Hashemi R, Bidkhor M., Namazi Shabestari A., Dashti F, et al. Synbiotic Supplementation and Its Effects on Cognition in Alzheimer's Patients: A Double-blind Study. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*.2023; 15. 833-842.

22. MoCA Cognition. MoCA Test: Montreal Cognitive Assessment [Internet]. Montreal: MoCA Cognition; c2000-2025 [citado 2025 maio 18 1]. Disponível em: <https://mocacognition.com/>

23. Salis F, Costaggu D, Mandas A. Mini-Mental State Examination: Optimal Cut-Off Levels for Mild and Severe Cognitive Impairment. *Geriatrics (Basel)*. 2023 Jan 12;8(1):12.

24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.

25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR [Internet]. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>. Acesso: 22/05/2025

26. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.

27. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.

28. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4.

29. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr*. 1992;4 Suppl 1:55-69.

30. Brown J, Pengas G, Dawson K, Brown LA, Clatworthy P. Self administered cognitive screening test (TYM) for detection of Alzheimer's disease: cross sectional study. *BMJ*. 2009 Jun 9;338:b2030.

31. TYM Test. [Internt]. [citado 2025 maio 21] . Disponível em: <https://www.tymyest.com>

32. Mishra V, Yadav D, Solanki KS, Koul B, Song M. A Review on the Protective Effects of Probiotics against Alzheimer's Disease. *Biology (Basel)*. 2023 Dec 22;13(1):8.

33. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):572-628

34. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. 2024;20(3):1-200.

35. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.
36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
37. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11:25.
38. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Dec 14;8:537847.
39. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13537.
40. Liu P, Li Wu, Guoping Peng, Yuqiu Han, Ruiqi Tang, Jianping Ge, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort, *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 80, 2019, Pages 633-643.
41. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct;74(20):3769-3787.
42. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):215-228
43. Ferland G, Feart C, Presse N, Lorrain S, Bazin F, Helmer C, et al. Vitamin K Antagonists and Cognitive Function in Older Adults: The Three-City Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Oct;71(10):1356-62.
44. Kobayashi, Y., Sugahara, H., Shimada, K., Mitsuyama, E., Kuhara, T., Yasuoka, A., et al. 2017. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Scientific Reports* 7: 13510.
45. Abdelhamid M, Zhou C, Ohno K, Kuhara T, Taslima F, Abdullah M, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* Prevents Memory Impairment Through the Reduction of Both Amyloid- $\beta$  Production and Microglia Activation in APP Knock-In Mouse. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(4):1555-1571.
46. Abdelhamid M, Counts SE, Zhou C, Hida H, Kim J-I, Michikawa M, et al. Protective Effects of *Bifidobacterium Breve* MCC1274 as a Novel Therapy for Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2025; 17(3):558.

47. Rob M, Yousef M, Lakshmanan AP, Mahboob A, Terranegra A, Chaari A. Microbial signatures and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases. *Biomed Pharmacother.* 2025 Mar;184:117905.
48. McFarland LV. Efficacy of Single-Strain Probiotics Versus Multi-Strain Mixtures: Systematic Review of Strain and Disease Specificity. *Dig Dis Sci.* 2021 Mar;66(3):694-704.
49. Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Apr;75:114-128.
50. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci.* 2014 Apr 15;6:69.
51. Yu CC, Chen HL, Chen MH, Lu CH, Tsai NW, Huang CC, et al. Vascular Inflammation Is a Risk Factor Associated with Brain Atrophy and Disease Severity in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jul 14;2020:2591248.
52. Abbink MR, van Deijk AF, Heine VM, Verheijen MH, Korosi A. The involvement of astrocytes in early-life adversity induced programming of the brain. *Glia.* 2019 Sep;67(9):1637-1653. doi: 10.1002/glia.23625.
53. Luck B, Engevik MA, Ganesh BP, Lackey EP, Lin T, Balderas M, et al. *Bifidobacteria* shape host neural circuits during postnatal development by promoting synapse formation and microglial function. *Sci Rep.* 2020 May 8;10(1):7737.
54. Huang Y, Tang J, Cai Z, Zhou K, Chang L, Bai Y, et al.. *Prevotella* Induces the Production of Th17 Cells in the Colon of Mice. *J Immunol Res.* 2020 Nov 1;2020:9607328.
55. Heydari R, Khosravifar M, Abiri S, Dashtbin S, Alvandi A, Nedaei SE, et al. A domestic strain of *Lactobacillus rhamnosus* attenuates cognitive deficit and pro-inflammatory cytokine expression in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2025 Jan 5;476:115277.
56. Liu X, Liu Y, Liu J, Zhang H, Shan C, Guo Y, et al. Correlation between the gut microbiome and neurodegenerative diseases: a review of metagenomics evidence. *Neural Regen Res.* 2024 Apr;19(4):833-845.

