

EFEITO DOS PROBIÓTICOS SOBRE AS FUNÇÕES COGNITIVAS E MNEMÔNICAS DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**EFFECT OF PROBIOTICS ON COGNITIVE AND MNEMONIC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE****EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS Y MNEMÓNICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

<https://doi.org/10.56238/ERR01v10n4-046>

Cibelle Aparecida Felix Gonçalves

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal do Piauí

E-mail: cibelle.goncalves@ufpi.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1107-8211>

Adrielly Regina Dantas Gomes

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal do Piauí

E-mail: adrielly.dantas@ufpi.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1830-5851>

Nayron Micael da Silva Santos

Graduando em Nutrição

Instituição: Universidade Federal do Piauí

E-mail: nayron.santos@ufpi.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-6675-0815>

Clarice da Silva Costa

Graduanda em Nutrição

Instituição: Universidade Federal do Piauí

E-mail: clarice.costa@ufpi.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-8986-6642>

Iana Bantim Felício Calou

Doutora em Farmacologia

Instituição: Universidade Federal do Piauí

E-mail: ianabantim@ufpi.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0906-3211>

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que afeta principalmente o sistema nervoso central, em especial dos idosos. Recentemente, o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia e desenvolvimento de neurodegeneração vem sendo discutido. Em idosos há uma

significativa modificação do microbioma intestinal e essa pode propiciar perda de funcionalidades e maior suscetibilidade a infecções gastrointestinais e a formação de produtos bacterianos como amilóides bacterianos e lipopolissacarídeos, que ativam cascata imune que leva a neuroinflamação e amplificação do processo neurodegenerativo. Diante desse cenário, o consumo de probióticos, tem se mostrado um importante aliado para o tratamento da disbiose e indiretamente das condições patológicas comuns da DA. Assim, o objetivo desta revisão é avaliar sistematicamente a eficácia dos probióticos na melhora dos sintomas cognitivos e mnemônicos em pacientes com Alzheimer, além de observar padrões de doses e cepas nos estudos. Esse trabalho trata-se de uma revisão do tipo sistemática, que após o processo de triagem, cinco artigos preencheram os critérios de inclusão. Os estudos analisados utilizaram diversos tipos de cepas, principalmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mas em várias formas de administração como cápsulas, suspensões e produtos lácteos. Os resultados não foram concordantes entre si, e apenas dois dos estudos encontraram melhorias cognitivas. A análise do risco de viés demonstrou falta de robustez e metodologia clara na execução dos estudos. Assim, apesar de parecerem promissores, a ausência de evidências sólidas e o grande número de vieses fazem com que os dados sejam inconclusivos e não confiáveis.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Probióticos. Cognição.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that mainly affects the central nervous system, especially in the elderly. Recently, the role of the gut microbiota in the pathophysiology and development of neurodegeneration has been discussed. In the elderly, there is a significant change in the gut microbiome, which can lead to loss of functionality and increased susceptibility to gastrointestinal infections and the formation of bacterial products such as bacterial amyloids and lipopolysaccharides, which activate an immune cascade that leads to neuroinflammation and amplification of the neurodegenerative process. Given this scenario, the consumption of probiotics has proven to be an important ally in the treatment of dysbiosis and, indirectly, of the common pathological conditions of AD. Thus, the objective of this review is to systematically evaluate the effectiveness of probiotics in improving cognitive and mnemonic symptoms in patients with Alzheimer's disease, in addition to observing dosage and strain patterns in the studies. This work is a systematic review, in which, after the screening process, five articles met the inclusion criteria. The studies analyzed used different types of strains, mainly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, but in various forms of administration, such as capsules, suspensions, and dairy products. The results were not consistent, and only two of the studies found cognitive improvements. The risk of bias analysis demonstrated a lack of robustness and clear methodology in the execution of the studies. Thus, although they appear promising, the absence of solid evidence and the large number of biases make the data inconclusive and unreliable.

Keywords: Alzheimer's Disease. Probiotics. Cognition.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que afecta principalmente al sistema nervioso central, especialmente en las personas mayores. Recientemente, se ha debatido el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología y el desarrollo de la neurodegeneración. En las personas mayores se produce una modificación significativa del microbioma intestinal, lo que puede provocar una pérdida de funcionalidades y una mayor susceptibilidad a las infecciones gastrointestinales y a la formación de productos bacterianos como los amiloides bacterianos y los lipopolisacáridos, que activan una cascada inmunitaria que conduce a la neuroinflamación y a la amplificación del proceso neurodegenerativo. Ante este escenario, el consumo de probióticos se ha revelado un importante aliado para el tratamiento de la disbiosis e, indirectamente, de las condiciones patológicas comunes de la EA. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es evaluar sistemáticamente la eficacia de los probióticos en la mejora de los síntomas cognitivos y mnemónicos en pacientes con Alzheimer,

además de observar los patrones de dosis y cepas en los estudios. Este trabajo es una revisión sistemática en la que, tras el proceso de selección, cinco artículos cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios analizados utilizaron diversos tipos de cepas, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero en varias formas de administración, como cápsulas, suspensiones y productos lácteos. Los resultados no fueron concordantes entre sí, y solo dos de los estudios encontraron mejoras cognitivas. El análisis del riesgo de sesgo demostró una falta de solidez y de una metodología clara en la ejecución de los estudios. Por lo tanto, aunque parecen prometedores, la ausencia de pruebas sólidas y el gran número de sesgos hacen que los datos sean inconclusos y poco fiables.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Probióticos. Cognición.

1 INTRODUÇÃO

No ano de 1906, foi descrita pela primeira vez uma patologia neurodegenerativa descoberta pelo neurocientista Alois Alzheimer cinco anos antes. Essa condição patológica recebeu o seu nome: Doença de Alzheimer (DA) e foi identificada a princípio em um paciente que apresentava, de maneira mais incidente, a perda de memória recente (GRABHER, 2018). A patologia descoberta por Alois afeta o sistema nervoso central, especialmente de idosos, e compromete de forma lenta, mas progressiva, a memória, bem como a personalidade e as aptidões cognitivas e sociais (KOHLER et al., 2016).

Ao olhar de maneira global, a longevidade tem se mostrado uma realidade, e por consequência o número de acometidos pela DA também sofreu uma ampliação. A epidemiologia demonstra que cerca de 47 milhões de indivíduos convivem com algum tipo de demência. Em termos de prevalência, esse número aumenta com o avanço da idade, atingindo 23,4% em idosos com mais de 85 anos (ERATNE et al., 2018). Estima-se que, em 2050, haverá 131 milhões de pessoas com DA no mundo, configurando-se como uma grave preocupação da saúde pública (FAULIN; ESTADELLA, 2023).

A suscetibilidade ao desenvolvimento da DA associa-se a diversos fatores de risco, alguns deles, imutáveis, como genética, histórico familiar, sexo (existe uma maior prevalência em mulheres) e idade. Entretanto, uma parcela de aspectos envolvidos na etiologia pode ser modificada, sendo, dessa forma, considerados controláveis, como hipertensão, níveis altos de colesterol, ausência de atividade física e também daquelas que estimulam a cognição (GRABHER, 2018).

Nos últimos anos um aspecto antes desconsiderado na fisiopatologia e progressão das neurodegenerações, vem ganhando espaço. Trata-se da importância da microbiota intestinal e do impacto que alterações em seu número de microrganismos e diversidade tem sobre o estado saúde X doença. A microbiota intestinal é uma comunidade de micróbios que se encontra nos intestinos e que desempenha funções extremamente relevantes para o corpo humano. No contexto cerebral a comunicação entre essa comunidade e o sistema nervoso é efetuada pelo eixo microbiota-intestino-cérebro que estabelece uma comunicação bidirecional por meio do nervo vago proporcionando a troca de informações entre o cérebro e o sistema digestivo (PEREIRA, 2022; ROSA et al., 2024).

Por conseguinte, a relação supracitada é possível, já que já foi identificado que em pessoas idosas, ocorre uma alteração significativa da microbiota intestinal, sendo essa a fase da vida em que se concentra a maioria absoluta dos casos de Doença de Alzheimer. A disbiose relacionada à idade tem sido relacionada ao declínio funcional e à uma maior incidência de infecções intestinais, fruto da maior permeabilidade da barreira do intestino, assim como da ativação de células do sistema imune, que, por consequência, comprometem a função da barreira hematoencefálica (responsável por proteger o Sistema Nervoso Central) gerando neuroinflamação com consequente lesão e perda neuronal (KESIKA et al., 2021; XU; ZHU; QIU, 2019; ROSA et al., 2024). Durante a disbiose,

produtos bacterianos como amilóides bacterianos e lipopolissacarídeos também são formados, ativando a mesma cascata imune que leva a neuroinflamação e amplificação do processo neurodegenerativo (ROSA et al., 2024).

Diante desse cenário, o consumo de probióticos, que são organismos vivos que trazem benefícios ao corpo, de origem natural ou sintética, tem se mostrado um importante aliado para o tratamento da disbiose e indiretamente das condições patológicas comuns da DA. Estudos apontam melhorias na cognição, na memória transitória e na realização de tarefas diárias em pacientes acometidos pela enfermidade, a partir da terapia probiótica. Além disso, há beneficiamento na “memória imediata”, melhora no teste de flexibilidade mental e no Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (PEREIRA, 2022). Portanto, essa revisão objetiva avaliar sistematicamente a eficácia dos probióticos na melhora dos sintomas cognitivos e mnemônicos em pacientes com Alzheimer, além de constatar as doses e cepas mais frequentemente utilizadas e os efeitos adversos da adoção desse tipo de tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa predominante na população idosa em todo o mundo, sendo a principal causa de demência. Os indivíduos diagnosticados com DA podem desenvolver diversas manifestações clínicas como declínio da memória, comprometimento da fala e noção espacial, dificuldade em realizar tarefas e adquirir novos conhecimentos, paranoia, delírios, ausência de controle na micção e evacuação (Knopman et al., 2021; Menghani et al., 2021).

A DA se desenvolve em quatro fases: pré-clínica, leve, moderada e grave. A fase pré-clínica, inicial, acontece de forma insidiosa e pode perdurar por décadas, onde, apesar da ausência de sintomas, já ocorrem os fenômenos de acúmulo do peptídeo amilóide e fosforilação da proteína tau. A doença continua seu curso de forma progressiva e inexorável até sua fase mais grave, onde o paciente perde toda autonomia, necessitando de auxílio integral (Faulin; Estadella, 2023).

Ainda que não se compreenda integralmente a fisiopatologia da doença, já foi demonstrado o acúmulo de proteínas beta-amiloide, a hiperfosforilação da proteína Tau, a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial e também a depleção colinérgica, como fatores importantes no desenvolvimento do quadro sintomático e da progressão da doença (Kent; Spires-Jones; Durrant, 2020; Menghani et al., 2021).

O diagnóstico da Doença de Alzheimer necessita de uma verificação profunda dos profissionais de saúde, que avaliam histórico médico, exames de imagem e também realizam avaliações cognitivas (Tenchov et al., 2024). Para o diagnóstico clínico, realiza-se análise cuidadosa, em especial de domínios cognitivos afetados e comprometimento funcional do paciente, que estão

descritos nos critérios diagnósticos e baterias de testagem neuropsicológica, juntamente com uma detalhada anamnese. Adicionalmente, deve-se excluir quaisquer outras causas de demências por meio de exames como por exemplo avaliação renal, hematológica, hepática, perfil metabólico e vitamina B12 (Schilling et al., 2022).

Com o intuito de examinar memória, linguagem, atenção, solução de problemas e outras habilidades cognitivas usa-se como subsídio os testes cognitivos (Tenchov et al., 2024). Entre esses testes, existem a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Fasnacht, 2022). Além disso, a utilização de biomarcadores também pode ser útil para o diagnóstico da doença supracitada. O líquido cefalorraquidiano é analisado com o intuito de se constatar a presença de certas substâncias que podem representar o acometimento pela doença. Geralmente, para o diagnóstico com biomarcadores, há o aumento da proteína tau na sua composição total e na forma fosforilada e uma queda na concentração de 42 aminoácidos A β (Schilling et al., 2022). Biomarcadores de resistência à insulina também parecem ter se mostrado úteis para o diagnóstico, imagens PET de A β e tau podem demonstrar a presença da doença antes dos sintomas clínicos (Kciuk et al., 2024).

Adicionalmente, a avaliação de exames de neuroimagem estrutural também conseguem ser úteis para avaliação cerebral, utilizando ferramentas como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) da região do crânio, uma vez que esses exames descartam outros tipos de lesões e reconhece padrões de atrofia cerebral próprios da DA (Schilling et al., 2022).

Quanto ao tratamento, as terapias farmacológicas representadas por inibidores da acetilcolinesterase (IAChE) e antagonistas dos receptores NMDA, são utilizados para os sintomas da doença, mas também melhoram de forma temporária a cognição. Esse tipo de tratamento induz um alívio razoável mas por tempo limitado e não são capazes de retardar a progressão da doença (Zhang et al., 2025). Os IAChE, representados por fármacos como galantamina, donepezila e rivastigmina executam o seu mecanismo de ação ao inibir, de maneira reversível, a acetilcolinesterase, de modo que aumenta a concentração de acetilcolina no local certo para potencializar a neurotransmissão colinérgica (Zou et al., 2023). Já a memantina, é o único fármaco representante de antagonista do receptor NMDA e atua de forma seletiva na sinalização patológica do glutamato, que age de forma não competitiva ligando-se aos canais de NMDA, o que diminui o influxo exacerbado de cálcio e problemas neuronais excitotóxico posteriores (Yu; Lau, 2018).

Para mais, a doença de Alzheimer encontra-se em um ponto onde já é possível discutir avanços terapêuticos tangíveis. Como visto, os tratamentos tradicionais não são capazes de cessar a progressão da doença, mas têm-se avançado ao rumo de perspectivas mais direcionadas que compreendem a natureza múltipla da DA e que mostram-se promissoras nesse contexto (Zhang et al., 2025). A saber, os anticorpos monoclonais anti-amiloides promovem diminuição das placas A β .

e também decréscimo da velocidade do declínio cognitivo, provavelmente, pela ativação da microglia com fagocitose da A β fibrilar além de degradação por meio do sistema endossomal/lisosomal (Cummings et al., 2024). Outro exemplo é a Estimulação Craniana por Pulso (TPS), que tem demonstrado potencial no tratamento da DA ao atuar no cérebro ampliando a excitabilidade da região cortical e corticoespinhal o que promove neuroplasticidade e induz a conectividade funcional cerebral (Chen et al., 2023).

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O intestino humano possui uma ampla gama de micróbios em sua extensão que formam a microbiota intestinal. Infere-se que existam 100 trilhões de bactérias, vivendo de forma mutualística, em um indivíduo adulto, das quais, 80% habitam o intestino humano. Essa microbiota é formada por bactérias, de maneira mais expressiva, além de protozoários, fungos e vírus (Wang; Wang, 2016). A formação desse conjunto inicia-se no nascimento, onde os neonatos recebem o microbioma inicial por via materna e continua ao longo do primeiro ano de vida, formando uma microbiota complexa. Porém, a composição desses microrganismos não é inalterável e se modifica com a passagem do tempo e por outras razões, como a alimentação, o estresse, doenças e uso de medicamentos (Jandhyala et al., 2015; Hasan; Yang, 2019).

De maneira predominante, o microbioma dos intestinos é constituído por cinco filos de bactérias: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia (Hasan; Yang, 2019). Quando as bactérias presentes estão em pleno equilíbrio com o indivíduo, fenômeno conhecido como simbiose, diz-se que a microbiota está saudável, e é caracterizada por uma grande diversidade de táxons, genes microbianos e a existência de um núcleo estável e funcional no microbioma. Nesse estado, esse sistema pode trazer diversos benefícios para o corpo (Di Vincenzo et al., 2023).

As ações atribuídas à microbiota podem ser categorizadas em três distintos grupos: desenvolvimento imunológico, defesa e nutrição do hospedeiro. Quanto ao sistema imunológico, demonstrou-se que camundongos deficientes de microbioma intestinal apresentavam um sistema imune comprometido, por terem tecidos linfóides imaturos e um menor número de linfócitos, imunoglobulinas e substâncias antimicrobianas (Nishida et al., 2017). A capacidade de defender o organismo hospedeiro de patógenos é outra importante funcionalidade do microbioma, uma vez que como já foi visto, aumentam a imunidade e também realizam a “resistência à colonização”, ao competirem com potenciais patógenos (Buffie; Pamer, 2013). Na nutrição, esses comensais são capazes de sintetizar nutrientes e energia para os humanos, a saber, ácidos graxos de cadeia curta, butirato, vitaminas do complexo B e vitamina K (Marchesi et al., 2016; Nishida et al., 2017).

Acrescenta-se a isso, a comunicação bidirecional entre microbioma intestinal e o sistema nervoso central, conhecida como eixo microbiota-intestino-cérebro. Esse eixo representa um importante regulador das funções gliais, tornando-se um alvo acionável para atenuar o desenvolvimento e progressão das doenças neurodegenerativas como a DA (Loh et al., 2024).

2.3 DISBIOSE NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O fenômeno da disbiose ocorre quando o estado de equilíbrio entre os microrganismos intestinais é interrompido, observado não apenas pelo advento de novos grupos bacterianos, mas também por alterações na proporção dos principais filos de bactérias presentes, sobressaindo-se aquelas pró-inflamatórias, com consequente aumento da permeabilidade da membrana do intestino. A alegação de que a DA está relacionada à disbiose intestinal está baseada nas diferenças, já evidenciadas, da microbiota de pacientes com DA com a de pessoas sem a doença. Essas diferenças concentram-se principalmente na diversidade microbiana e nas diferentes proporções de certos grupos bacterianos. Os principais grupos taxonômico envolvidos são: *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Selenomonadales* e *Lachnospiraceae* (Zhuang et al., 2018; Liu, P. et al., 2019).

Fisiologicamente, a translocação de um número pequeno de metabólitos bacterianos como bactérias filamentosas segmentadas aderentes à mucosa ou polissacarídeos de *bacteroides* spp. são removidos por ação de células como T-helper 1 e 17 (Mousa et al., 2022). Mas, em situações que fogem da normalidade, como na disbiose, uma considerável parcela de bactérias invasoras conseguem atravessar o intestino permeável e ativar, de maneira exagerada, receptores específicos nomeados Toll-like (TLRs), aumentando significativamente a expressão de citocinas inflamatórias e, consequentemente, a inflamação sistêmica (YANG et al., 2024). Essa inflamação afeta a barreira hematoencefálica, causando neuroinflamação e ativação da cascata neurodegenerativa (Di Vincenzo et al., 2023; Kesika et al., 2021; Lekchand Dasriya et al., 2021), culminando na perda cognitiva comum na DA (Pereira et al., 2022).

2.4 AÇÃO DOS PROBIÓTICOS NA DA

Devido às modificações do microbioma intestinal em doenças como o Alzheimer, o uso de probióticos tem se mostrado potencialmente benéfico em abrandar complicações advindas dessas patologias. Conceitualmente, probióticos “são conjuntos de microrganismos vivos que, quando administrados nas doses adequadas, conferem benefício à saúde” (Hill et al., 2014). Várias alegações de saúde já foram imputadas aos probióticos e elas variam desde simples e vagas como “melhora a saúde intestinal” até aquelas mais complexas como potencial aliado no tratamento do câncer e de neurodegeneração (Ślizewska; Kopec; Ślizewska, 2020; Kechagia et al., 2013; Ojha et al., 2023).

Estudos recentes demonstraram que a microbiota intestinal está envolvida em distúrbios neurodegenerativos e em diversas funções cognitivas por meio da regulação do eixo intestino-cérebro (Jain; Madkan; Patil., 2023). A desregulação do eixo microbiota-intestinal-cérebro, com consequente disfunção de barreiras fisiológicas (intestinal e hemato-encefálica), neuroinflamação e queda de fatores neurotróficos (Ramanan *et al.*, 2023), está sendo associada à progressão da DA (Mancuso; Santangelo *et al.*, 2017). Diante disso, a modulação da microbiota intestinal por meio do uso de probióticos se torna um alvo legítimo e promissor das pesquisas na área.

Um corpo significativo de evidências advindas da utilização de modelos animais de DA amparam a ideia de que determinados probióticos podem reverter a disbiose intestinal impactando de forma positiva na patogênese da doença. Lee e colaboradores (2019) mostraram, em um modelo animal de DA, os animais tratados 6 vezes por semana, durante oito semanas com *Bifidobacterium longum* K46, apresentaram diminuição da ativação, via estímulo com LPS, do NF- κ B tanto no intestino quanto no cérebro níveis séricos de LPS, aumento do Fator neurotrófico derivado do cérebro no hipocampo, diminuição da ativação microglial e do depósito de proteínas B-amilóide e melhora do declínio cognitivo. O estudo de Yang e colaboradores (2020) testaram uma associação de cepas denominada ProBiotic-4, composta por *Bifidobacteriumlactis*, *Lactobacilluscasei*, *Bifidobacteriumbifidum*, e *Lactobacillusacidophilu* diariamente por 12 semanas em animais submetidos a um modelo de DA e demonstrou redução de citocinas pró-inflamatórias no plasma, melhora da barreira intestinal, redução dos níveis séricos e cerebral de LPS, redução da ativação microglial e de mastócitos no hipocampo e proteção contra a disfunção cognitiva associada à idade. Um estudo de mais longa duração, testou por 16 semanas, embora com apenas duas aplicações semanais, a cepa *Lactobacillus Salivarius* em modelo animal de DA, também obtendo resultados animadores: redução da neuroinflamação e do estresse oxidativo no córtex e hipocampo, melhora da barreira intestinal e redução dos emaranhados neurofibrilares de proteína Tau e do acúmulo beta amiloide no cérebro animal (Chen *et al.*, 2020).

Os achados pré clínicos, sempre animadores e promissores, geraram uma onda de esperança renovada na pesquisa por agentes que possam, se não refrear o processo degenerativo, ao menos impedir ou mesmo lentificar a progressão da doença, o que os agentes terapêuticos atualmente disponíveis não são capazes de fazer (Lythgoe; Jenei; Prasad, 2022). Entretanto, infelizmente, os dados clínicos são menos animadores.

3 METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão do tipo sistemática onde foi realizada ampla busca na literatura em bases de dados eletrônicas e em outras fontes. Não houve restrição nas buscas quanto ao idioma, ano de publicação e estado de publicação. As bases de dados eletrônicas utilizadas para a

identificação dos estudos foram: MEDLINE (PubMed), LILACS E SCIELO. A estratégia de busca elaborada para cada base de dados incluiu termos controlados e não controlados referentes à condição, à intervenção e ao tipo de estudo. A lista de referências dos estudos incluídos e de revisões relevantes foram examinadas para identificar possíveis estudos não recuperados nas bases de dados. A pesquisa bibliográfica realizou-se com base nas diretrizes de revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). Artigos adequados para o objetivo desta revisão foram buscados e identificados. A busca foi feita por 3 conjuntos de palavras-chave, como (1) Probiotics OR Microbiota-gut-brain axis OR Intestinal Microbiota OR Intestinal Bacteria AND (2) Alzheimer Disease AND (3) Clinical Trial, nos idiomas português, espanhol e Inglês.

3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Inicialmente os registros identificados foram combinados no Rayyan QCRI (OUZZANI *et al.*, 2016) e, em seguida, foram excluídos os duplicados. Considerou-se duplicados todos os registros que apresentavam o mesmo título, nome do jornal, volume, número de edição e páginas. Em seguida, a seleção de estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, foi feita a triagem de títulos e resumos das referências restantes. As referências foram codificadas como “potencialmente elegíveis” ou “excluídas” com base nos critérios de inclusão. A segunda fase consistiu na leitura na íntegra de todos os registros codificados como “potencialmente elegíveis” na primeira fase, para confirmação de que atendiam aos critérios de inclusão. A seleção de estudos foi conduzida por dois pesquisadores independentes, as divergências foram resolvidas por discussão ou com o envolvimento de um terceiro pesquisador. Quando as incertezas se mantiveram quanto à elegibilidade de um artigo, os autores foram contatados para esclarecimentos. (Considerar que esta revisão sistemática foi conduzida a partir de dois planos de trabalho, logo, suas ações foram, além de complementares, essenciais para o desenvolvimento da metodologia sugerida). Os estudos incluídos nesta revisão atenderam a todos os seguintes critérios de elegibilidade: (1) Ensaios clínicos, publicados e não publicados, planejados em paralelo ou cruzado; (2) Todos os indivíduos adultos com um diagnóstico clínico de DA usando uma definição clínica bem estabelecida, não foram impostas restrições quanto ao ambiente, estágio da doença ou presença de outros problemas médicos; (3) Intervenção experimental com probióticos, isoladamente ou em combinação com outras terapias, administrados por via oral em qualquer forma (por exemplo, bebida, pó, cápsula); (4) O grupo controle adotado foi o placebo, outras terapias não probióticas ou nenhuma intervenção.

3.2 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando um formulário de extração de dados padrão que foi elaborado para uso nesta revisão. As

divergências foram resolvidas por consenso ou discussão com um terceiro pesquisador. Realizou-se a extração dos dados detalhados a seguir: (1) Detalhes da publicação; (2) Critérios de elegibilidade do estudo; (3) Detalhes do estudo (por exemplo, objetivo, desenho do estudo, método de randomização, local do estudo, datas de início e término, fonte de financiamento); (4) Características dos participantes (por exemplo, critérios de inclusão e exclusão, número de participantes, idade, sexo, critérios diagnósticos, gravidade, subtipos clínicos, outros problemas médicos, ambiente do estudo); (5) Descrição da intervenção e comparador (por exemplo, dose probiótica, duração do tratamento, frequência, via de administração, forma de entrega, detalhes do organismo probiótico, número de participantes randomizados para grupos, co-intervenções, intervenção de controle); (6) Dados de resultados. (7) Dados de reações adversas ou colateralidades da terapia com probióticos. Os autores foram contatados por e-mail para integridade da revisão todas as vezes que os pesquisadores julgaram que alguma informação relacionada à metodologia, às intervenções ou aos dados não era clara ou estava ausente no relatório.

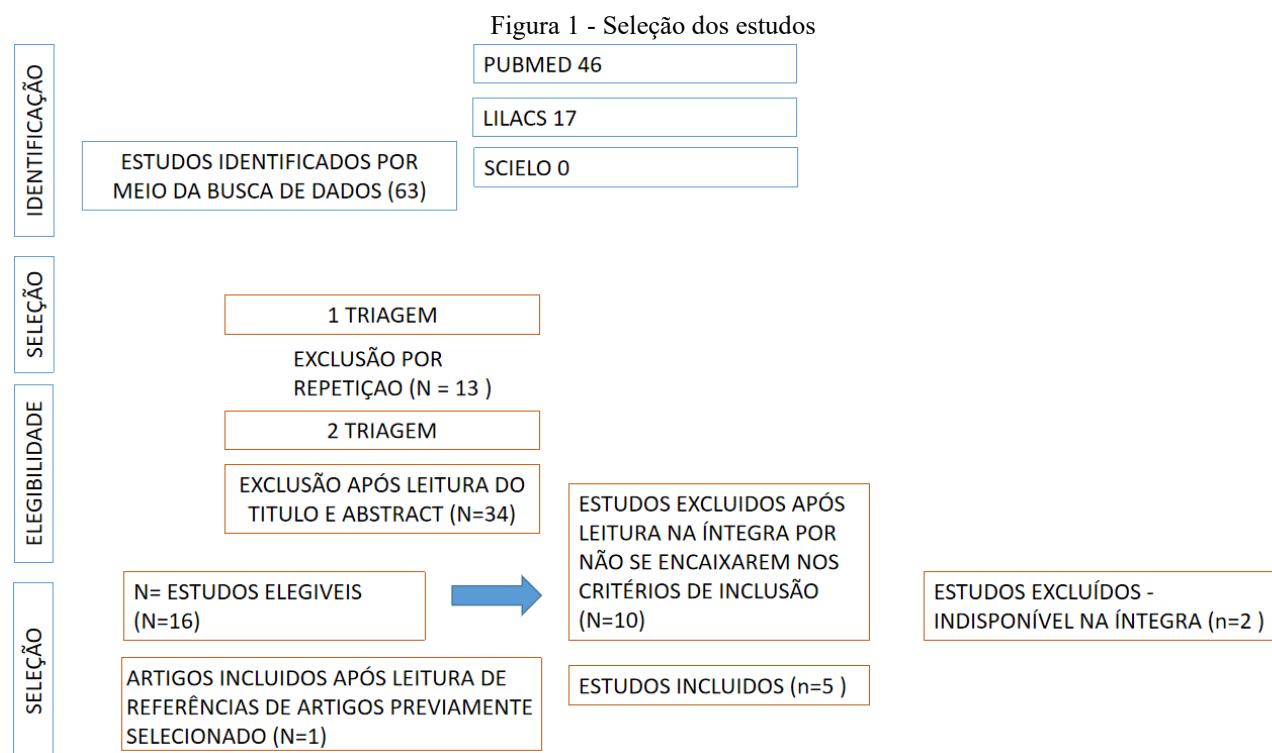
3.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dois pesquisadores realizaram a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos de acordo com os métodos recomendados no capítulo 8 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (HIGGINS *et al.*, 2021). Em cada relatório foram avaliados os seguintes domínios: (1) Geração de sequência aleatória; (2) Ocultação de alocação; (3) Cegamento de participantes e pessoal; (4) Cegamento de avaliação de resultados; (5) Resultados de relatórios seletivos; (6) Dados de resultados incompletos; (7) Outros vieses. Em todos os casos, uma avaliação de 'baixo risco' indicou um baixo risco de distorção, uma avaliação de 'alto risco' indicou alto risco de distorção e uma avaliação de 'risco incerto' indicou risco incerto de distorção. As divergências foram resolvidas por discussão entre todos os pesquisadores envolvidos neste projeto. O contato com os autores dos estudos foi realizado para esclarecimentos de dúvidas e para solicitar informações ausentes. As conclusões quanto às avaliações foram apresentadas nas figuras "Risk of bias" gerados pelo Review Manager (RevMan).

4 RESULTADOS

Ao realizar a busca por artigos científicos nas bases de dados MEDLINE (PubMed), LILACS E SCIELO, foram obtidos sessenta e três artigos: quarenta e seis na MEDLINE (PubMed), dezessete no LILACS e nenhum no SCIELO. Na primeira triagem, foi feita a exclusão por repetição, resultando na remoção de treze artigos. A segunda triagem baseou-se em realizar a leitura dos títulos e resumos para excluir aqueles que não se encaixavam na temática abordada. Nessa etapa foram excluídos trinta e quatro artigos. Na fase de seleção, ao ler o artigo completo na íntegra, dez foram excluídos, o critério

de exclusão foi qualquer artigo que não tratava necessariamente de pacientes com a Doença de Alzheimer e a intervenção probiótica. Dessa forma, restaram seis artigos nessa etapa da seleção. Posteriormente, após a leitura de outras revisões sistemáticas, foi incluído um artigo adicional que não havia sido captado inicialmente, totalizando, dessa forma, sete artigos selecionados. No entanto, dois desses artigos não possuem acesso aberto na íntegra. Houveram tentativas de contato com os autores para solicitação de acesso e não se obteve retorno. Portanto, ficaram disponíveis cinco artigos para análise. As principais informações dos artigos incluídos no estudo estão na Tabela 1.



Fonte: Autores, 2025.

Tabela 1 - Análise dos estudos selecionados.

ID do artigo e referência	Participantes			Intervenção Probiótica			Controle	Resultados
	Amostra	Idade	Sexo	produto/Cepas	Posologia	Duração		
DOI: 10.1155/2020/263870 Ton, et al., 2020	13 indivíduos completaram a suplementação	Não há restrição de idade média: FEM: 78,7 +/- 3 MASC: 78 ± 7	FEM: 11 MASC: 2	Leite pasteurizado acrescentado de kefir (4%) com adição de morango (250g/l de leite) <i>Acetobacter aceti</i> , <i>Acetobacter sp.</i> , <i>Lactobacillus delbreuekii</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus fructivorans</i> ,	2 ml/kg/dia leite fermentado - via oral	12 semanas	Controle interno. Estudo do tipo “pré-pro”	Resultados benéficos na reparação da disfunção cognitiva (apresentando melhorias na memória, funções executivas, linguagem, função visual-espacial, habilidades de

				<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Leuconostoc spp.</i> , <i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Candida famata</i> e <i>Candida krusei</i>				abstração e conceituação).
DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256 Akbari, et al., 2016	60 indivíduos 30: placebo 30:intervenção	60-95 anos	FEM: 48 MAS:12 24 mulheres em cada um dos dois grupos e 6 homens em cada um dos dois grupos.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	200 ml/dia de leite probiótico contendo diversas cepas (2×10^9 UFC/g para cada)	12 semanas	Placebo: consumo de leite	A suplementação promoveu melhorias nas funções cognitivas no teste MMSE (probiótico:+2 7,90% ± 8,07 x placebo: - 5,03% ± 3,00; p < 0,001). Não foi observado melhora em parâmetros de EO (glutationa, CAT,) nem na inflamação sistêmica (NO)
DOI: 10.3390/nu16010016 Hsu, et al., 2023	Inicialmente 40 indivíduos, alocados 20 no grupo de tratamento (TR) e 20 no controle-ativo (CA). Após perdas por diversas causas, restaram 32 participantes, 16 em cada grupo.	50-90 anos de idade Média: CA: 75,8 ± 7,3 TR: 75,4 ± 8,0	Proporção (feminino/masculino controle ativo: 8/8 tratamento : 12/4	<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <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>Lactobacillus plantarum</i> PL-02 grupo tratamento e controle ativo receberam a mesma mistura de cepas, na mesma proporção 1:1:1:1:1	INTERVENÇÃO (IN): (1×10^{10} UFC/dia) Via oral 1 cápsula ao dia	12 semanas	CONTRÔLE ATIVO (CA): 5×10^7 UFC/cápsula 1 cápsula/dia	Não houve melhora cognitiva clinicamente mensurável pelos métodos utilizados (ADAS-Cog, MMSE, ADL e CDR), ainda que tenha mostrado uma tendência, não estatisticamente significante de melhora. O grupo IN apresentou aumento de 36% no BDNF (p=0,005), diminuição da IL-1B (p=0,041) e aumento da SOD (p=0,012) comparando pré e pós intervenção. Quando comparado ao grupo

								controle, o aumento do BNDf chegou a 136,3% no grupo IN x 98,5% no CA ($p=0,04$) Tais achados não foram encontrados no CA.
DOI: 10.3389/fnur.2018.00662 Agahi, et al., 2018	Em primeiro momento eram 30 participantes em cada grupo. Posteriormente restaram 25 no grupo de intervenção e 23 no grupo controle, totalizando 48 participantes.	65-90 anos	FEM:31 MASC: 17	diferentes cepas e espécies dos gêneros <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> : <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> ou <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i>	(dosagem total de 3×10^9 UFC) DOIS tipos de cápsulas, cada uma com 3 bactérias. Uma de cada cápsula em dias alternados durante 12 semanas.	12 semanas	Placebo: Cápsulas com 500 mg de maltodextrina	O tratamento não influenciou de forma efetiva nem a função cognitiva nem os fatores bioquímicos.
DOI: https://doi.org/10.2174/138920021966180813144834 Leblhuber, et al., 2018	20 pacientes	entre 76,7 ± 9,6 anos	FEM: 9 MASC: 11	probiótico Omnibiotic Stress Repair <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus paracasei</i> W20, <i>Lactobacillus plantarum</i> W62, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 e <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	Suspensão de litros de água morna. Não especifica volume ingerido da suspensão	28 dias	Ausente. Estudo do tipo pré-pós	Não houve qualquer melhora cognitiva de acordo com os parâmetros utilizados (MMSE e teste do relógio). Não houve alteração significativa nos níveis séricos de BNDf após a intervenção.

Fonte: Autores, 2025.

A análise dos artigos recuperados permite observar as enormes limitações das pesquisas clínicas envolvendo o uso de probióticos em pacientes com Doença de Alzheimer. A começar pelo número de participantes, muito pequeno para que se consiga fazer alguma presunção de eficácia ainda que o estudo a aponte. Os estudos também utilizam cepas e concentrações muito diversas, alguns não

deixam claro a posologia, o que demonstra uma falta de norte na compreensão do real papel da disbiose e da microbiota da fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Ainda que todos os estudos tenham utilizado cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (mais comuns e estáveis nas preparações probióticas) as mesmas estão em meios, misturas e doses diferentes, sendo difícil então compreender seu real papel no contexto da doença e de sua sintomatologia.

Apenas dois, dos cinco estudos arrolados, demonstraram algum tipo de melhora cognitiva em pacientes com Alzheimer. Com exceção do trabalho de Leblhuber, *et al.*, 2018, que teve duração de apenas 28 dias, todos os demais duraram 12 semanas, não parecendo o tempo um agente determinante da eficácia dos probióticos, uma vez que entre os 4 estudos, dois apresentaram resultados positivos e dois não encontraram resultados significativos.

Na pesquisa de Ton *et al.*, 2020, treze indivíduos completaram a intervenção. O probiótico oferecido aos participantes, por meio do kefir, foi administrado durante noventa dias, e após isso foram observados parâmetros como cognição, concentração sérica de citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1b, IL-12 e TNF- α) e antinflamatórias (IL-10), mensuração de estresse oxidativo intracelular a partir do ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical peroxinitrito/hidroxila ($ONOO^-$ / OH^-) e óxido nítrico (NO), determinação de produtos de oxidação avançada de proteínas (formação de triiodine), avaliação de disfunção mitocondrial (potencial de membrana mitocondrial) e expressão de proteínas relacionadas a apoptose celular (p53 e PARP). Para avaliação cognitiva, utilizou-se testes recomendados por órgãos de prestígio. A análise foi baseada em parâmetros como “funções cognitivas globais”, utilizando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), “memória” para recordação de dez objetos concretos, testes de memória imediata e tardia, teste de roubo de imagens de biscoitos, teste de similaridade, Teste de Nomeação de Boston, teste de fluência verbal, Teste de Trilhas A e teste do desenho do relógio.

O estudo foi do tipo pré-pós, comparando os parâmetros antes e depois da suplementação. Constatou-se, ao fim, que essa suplementação trouxe melhores resultados para todos os testes cognitivos aplicados. O MEEM teve uma melhora de 28% no desempenho ($T_0: 17,4 \pm 1,03$ acerto e $T_{90}: 22,3 \pm 0,82$ acertos, $p < 0,0001$) evidenciando os impactos positivos do leite adicionado de kefir no estado cognitivo global. Adicionalmente, os resultados entre T_0 e T_{90} na memória imediata (~66%, $p < 0,05$) e do teste de memória tardia (~62%, $p < 0,05$) também indicaram melhora cognitiva. Em parâmetros como “habilidades visuais-espaciais e de abstração” utilizando o Teste de Similaridade e Teste de Roubo de Imagens de Biscoitos ambos apresentaram melhora em 2 vezes ($p < 0,05$). Analisando o “ensaio de bateria cognitiva” notou-se uma melhora significativa nas habilidades construtivas, destacada pelo aumento no teste de desenho do relógio ($T_0: 9,0 \pm 2,4$ acertos e $T_{90}: 13,2 \pm 2,3$ acertos, $p < 0,05$) e também na função atenta demonstrada pelo Teste de Trilhas (40%, $p < 0,05$). Quanto às funções executivas e de linguagem houve ainda um aumento importante

por meio do Teste de Boston (~30%, $p < 0,05$) e do teste de fluência verbal (~25%, $p < 0,05$). Nos demais parâmetros como estresse oxidativo sistêmico (constatado pela atenuação de ROS e AOPP) inflamação sistêmica (em razão da diminuição de citocinas pró-inflamatórias), e danos às células sanguíneas (verificados por dano/reparo de DNA e apoptose) demonstrou-se resultados favoráveis em pacientes idosos com DA.

O estudo de Akbari e colaboradores (2016), randomizado, duplo cego e controlado por placebo, foi composto por 60 participantes divididos em dois grupos iguais: intervenção (IN - leite com uma mistura de probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC /g para cada, equivalente a 200ml /dia por 12 semanas) e Placebo (PL - 200 ml de leite integral/dia por 12 semanas). A função cognitiva foi avaliada pelo Mini Exame de Estado Mental (MEEM) (IN: $+27,90\% \pm 8,07$ x PL: $-5,03\% \pm 3,00$, $p < 0,001$), além disso, parâmetros relacionados ao estresse oxidativo foram mensurados no plasma (óxido nítrico (NO), glutationa total (GSH), capacidade antioxidante total (CAT) e malondialdeído (MDA IN: $-22,01\% \pm 4,84$ x PL: $+2,67\% \pm 3,86$ $\mu\text{mol/L}$, $P < 0,001$) onde apenas o último apresentou diferença significativa entre os grupos, à inflamação sistêmica (proteína C-Reativa IN: $-17,61\% \pm 3,70$ x PL: $+45,26\% \pm 3,50$ $\mu\text{g/mL}$, $P < 0,001$). Neste estudo, apesar do consumo de probióticos ter se relacionado de forma significativa à uma melhora nas funções cognitivas, não apresentou atividade antiinflamatória e antioxidante.

Já os experimentos de Agahi, *et al.*, 2018 foram realizados com dois tipos diferentes de cápsulas probióticas ofertadas em dias alternados, durante doze semanas. O estudo baseou-se em observar mudanças em fatores inflamatórios e antioxidantes, além do estado cognitivo em indivíduos com Alzheimer que foram submetidos ao consumo de probióticos. Para avaliação do estado cognitivo, utilizou-se o teste de memória TYM com pequenas alterações para melhor adequação com o conhecimento dos iranianos. A avaliação antropométrica foi feita com a aferição do peso e altura após jejum noturno. Os parâmetros biológicos analisados foram o malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (CAT), a glutationa total (GSH), óxido nítrico (NO), concentração sérica de alta sensibilidade, concentrações séricas de alta sensibilidade de IL-6, IL-10 e TNF- α . A intervenção probiótica que utilizou Bifidobactérias e Lactobacilos não demonstrou alterações em fatores inflamatórios como IL-6 e TNF- α ou ainda aqueles anti-inflamatórios como a IL-10. Analisando os resultados do teste TYM, a suplementação não melhorou a capacidade cognitiva, uma vez que ao compará-los, o resultado demonstrou que a pontuação pré e pós-tratamento no grupo com intervenção foram $14,64 \pm 1,71$ e $17,42 \pm 2,42$, respectivamente e os valores nos pacientes sem intervenção foram $14,35 \pm 2,27$ e $17,47 \pm 2,89$, respectivamente. Após realizar a porcentagem de modificação entre as pontuações obtidas no começo e no fim, obteve-se $12,86\% \pm 8,33$ no grupo controle e $-9,35\% \pm$

16,83 no grupo com intervenção, o que não demonstrou significância estatística. Assim, a adoção do uso de probióticos não influenciou nas funções cognitivas e nem em fatores bioquímicos.

Curiosamente, esse estudo foi conduzido pelos mesmos pesquisadores do estudo de Akbari, *et al.*, 2016. Uma possível explicação para os resultados distintos é que em Agahi, *et al.*, 2018 mais participantes foram classificados como estágio grave e moderado da DA do que o anterior, além da intervenção probiótica ter sido alterada. Outros pontos que podem ter contribuído para a diferença são o menor número de indivíduos participantes, a dosagem utilizada e o tempo de administração. Possivelmente, pelo estágio avançado da doença que os pacientes se encontravam, o uso de probióticos não se mostrou tão efetivo como o esperado.

O ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por ativo de Hsu *et al.*, 2024 buscou avaliar os impactos da intervenção probiótica multicepsa em pacientes acometidos pela DA. Composto por 32 participantes, divididos em dois grupos (16 participantes por grupo): Intervenção e controle ativo, ambas utilizando uma mistura de cepas probióticas compostas por: BLI-02, Bv-889, CP-9, VDD088 e PL-02, presentes na mesma proporção. O grupo intervenção na dose de 1×10^{10} UFC/cápsula/dia e o controle ativo na dose de 5×10^7 UFC/cápsula/dia. As medidas analisadas foram modificações no Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, cortisol, níveis de citocinas (IL-1 β e IL-10), atividades oxidativas (superóxido dismutase (SOD), malondialdeído (MDA) e conteúdo de carbonilação de proteínas (PCC). Adicionalmente, a pesquisa utilizou questionários como a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog) e o Mini Exame de Estado Mental (MEEM), Classificação Clínica de Demência (CDR) e Escala de Atividades da Vida Diária (ADL).

No estudo citado os resultados apontaram um aumento nos níveis séricos de BDFN que foram de $7115,1 \pm 4461,9$ pg/mL para um ponto final de $9678,5 \pm 6652,9$ pg/mL, com $p = 0,005$. Em contrapartida há ausência de mudanças significativas nos quatro questionários sobre a condição mental entre os diferentes grupos: ADAS-Cog ($105,4 \pm 23,7$ vs. $105,5 \pm 27,5$, $p = 0,988$); MMSE ($101,8 \pm 11,9$ vs. $101,1 \pm 12,9$, $p = 0,807$); ADL ($101,2 \pm 11,6$ vs. $95,8 \pm 22,5$, $p = 0,400$); CDR ($112,5 \pm 46,5$ vs. $100,0 \pm 31,6$, $p = 0,381$). Dos parâmetros bioquímicos analizados, apenas a SOD apresentou aumento significativo de atividade quando feita a comparação com o controle ativo ($p = 0,012$). Ainda que os resultados clínicos tenham sido nulos, os autores concluíram que o estudo forneceu evidências sobre o impacto positivo do uso de probióticos na doença, adicionando ainda que esses agentes podem diminuir o declínio cognitivo em pacientes sintomáticos de DA.

O estudo de Leblhuber, *et al.*, 2018, teve a menor duração dentre todos os analisados, apenas 28 dias, concentrando suas análises na função cognitiva dos participantes, utilizando o MMSE e o teste do relógio e em biomarcadores de inflamação intestinal, além dos níveis séricos de BNDF. O estudo não achou dados sugestivos de melhora clínica com o uso do probiótico sugerido, não

encontrou também alteração nos níveis séricos de BNDF. Os resultados encontrados são muito limitados e de difícil interpretação uma vez que apresenta vãos metodológicos importantes, amostra muito pequena e ausência de controle, o que é reconhecido pelos autores que, entretanto, afirmam que os resultados sugerem possíveis benefícios do uso do probiótico em pacientes de DA, por alterar vias fisiopatológicas da doença.

4.1 RISCO DE VIÉS

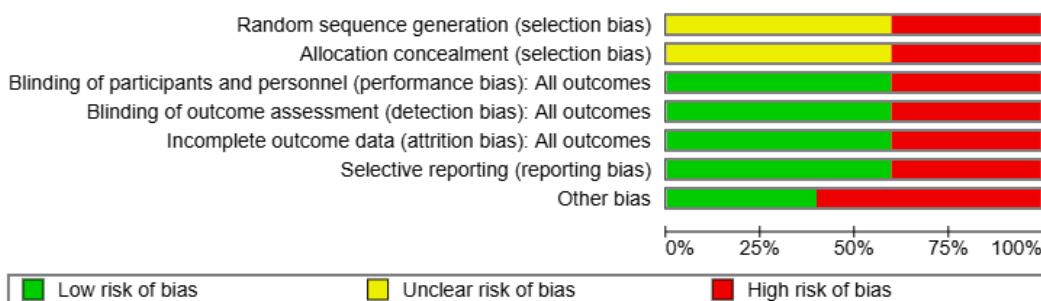
A análise de risco de viés demonstrou de forma muito explícita que os estudos clínico realizados com probióticos em pacientes com doença de alzheimer devem ser pensados e desenhados de forma mais criteriosa, a fim de que seus resultados apontem algo que tenha peso e validade na formação de evidências (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Análise do Risco de Viés

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Agahi et al	?	?	+	+	+	+	+
Akbari et al	?	?	+	+	+	+	-
Hsu et al	?	?	+	+	+	+	+
Leblhuber et al	-	-	-	-	-	-	-
Mendonça et al	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: Autores, 2025

Figura 3 - Análise do Risco de Viés



Fonte: Autores, 2025

As pesquisas de Akbari *et al.*, 2016, Agahi *et al.*, 2018 e Hsu *et al.*, 2023 apresentaram risco incerto de viés de seleção, uma vez que, embora relatem ter realizado randomização e alocação aleatória, não descrevem os métodos utilizados. O estudo de Akbari, em particular, também foi classificado como alto risco em "outros vieses", em decorrência de uma investigação conduzida pela própria editora relativo à veracidade das informações fornecidas por essa pesquisa (Freedman, 2020).

Outrossim, os estudos de Leblhuber *et al.*, 2018 e Ton *et al.*, 2020 demonstraram alto risco de viés em todos os parâmetros analisados. Apresentam, dessa maneira, uma metodologia inconsistente e resultados pouco confiáveis uma vez que processos de randomização, cegamento e uso de grupos controle não foram realizados. A randomização é essencial para uniformizar elementos de confusão que não podem ser percebidos ou não pode-se mensurar, culminando em uma distribuição aleatória entre os grupos. Assim como a randomização, a alocação e o cegamento são cruciais para promover uma boa validação interna do experimento em questão e potencializar a confiança e reproduzibilidade dos resultados em futuros estudos (MIOLA ; ESPÓSITO; MIOT, 2024). O processo de cegamento, atenua o risco de diversos tipos de viés, que quando não controlados podem impactar diretamente nos resultados obtidos, já que, a expectativa de um participante em sua alocação pode enviesar as expectativas que ele possui, o seu comportamento e a adesão ao protocolo oferecido (MONAGHAN, 2021).

5 DISCUSSÃO

Há um reconhecimento crescente do papel do microbioma intestinal em doenças neurodegenerativas. Alguns estudos já sugerem uma associação entre fatores microbianos intestinais e o desenvolvimento da doença, sugerindo que disfunções nos microrganismos e infecções podem estar relacionadas à patogênese da DA (SHEN *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2020; Van Olst *et al.*, 2021). Adicionalmente, estudos recentes identificaram mudanças precoces no microbioma em pacientes pré-clínicos com doença de Alzheimer (DA) (Ferreiro *et al.*, 2023). Essa relação levou ao aumento do interesse na modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos como uma estratégia possível para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Uma miríade de ensaios pré-clínicos apontam, de forma inequívoca, benefícios da suplementação com cepas probióticas ou TMF em modelos animais da doença de Alzheimer. Os benefícios encontrados muitas vezes são relacionados aos efeitos antiinflamatórios e antioxidantes atribuídos às cepas testadas, assim como à capacidade das mesmas em aumentarem fatores tróficos cerebrais. Como essa revisão mostra, os dados clínicos são bem menos animadores, senão, desanimadores. Tais resultados não são exclusivos dos testes clínicos envolvendo probióticos, aproximadamente 99,6% dos testes clínicos em pacientes com a Doença de Alzheimer falharam em comprovar melhora dos sintomas e/ou diminuição da progressão da doença (Cummings *et al.*, 2014; Banik *et al.*, 2015).

É possível atribuir vários fatores à tamanha discrepância. Primeiramente é importante destacar que os modelos pré-clínicos são ferramentas indispensáveis para à compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DA assim como para avaliação de estratégias terapêuticas, no entanto esses modelos não conseguem abranger toda a complexidade de fatores envolvidos no processo fisiopatológico da doença, que é inherentemente humana (Drummond; Wisniewski, 2017). Os estudos mais sofisticados, por exemplo, utilizam animais geneticamente modificados com superexpressão de genes envolvidos na etiologia da forma familiar da DA, que não corresponde nem a 1% dos casos da doença (Yue *et al.*, 2024). No afã de resultados tão animadores em animais, os pesquisadores acabam ousando em extrapolar prematuramente seus resultados para os humanos, o que não encontra correspondência prática, exatamente o que identificamos neste trabalho.

Os desenhos dos estudos clínicos com probióticos também dificultam muitíssimo a formação de uma evidência clínica robusta. Como visto no estudo de vieses dos trabalhos já realizados, as limitações vão desde o método de randomização, quando há randomização, até à falta de caracterização da dose, que não informa sequer quantas UFC o paciente estaria consumindo para que se possa ter uma noção da relação dose x resposta. O número de participantes representa outro problema importante, uma vez que amostras muito pequenas e homogêneas, proveniente de centros únicos, não conseguem representar os pacientes da doença, que são diversos e passam por diferentes situações de acordo com suas variáveis (Rosseli *et al.*, 2022).

Dentre as variáveis individuais, a própria microbiota intestinal representa um dos maiores desafios uma vez que é extremamente diversa entre indivíduos e plástica, ainda que resiliente, sendo significativamente influenciada pela dieta e pelo ambiente. A baixa eficácia terapêutica dos probióticos também podem ser atribuída à sua vulnerabilidade ao pH gástricos e enzimas digestivas, a sua baixa capacidade de aderência ao muco intestinal e baixa retenção intestinal, dificultando muito a colonização e a pretendida modulação da microbiota (Yao *et al.*, 2020; Loh *et al.*, 2024). Os probióticos que conseguem chegar ao intestino grosso acabam competindo com a microbiota local para tentar

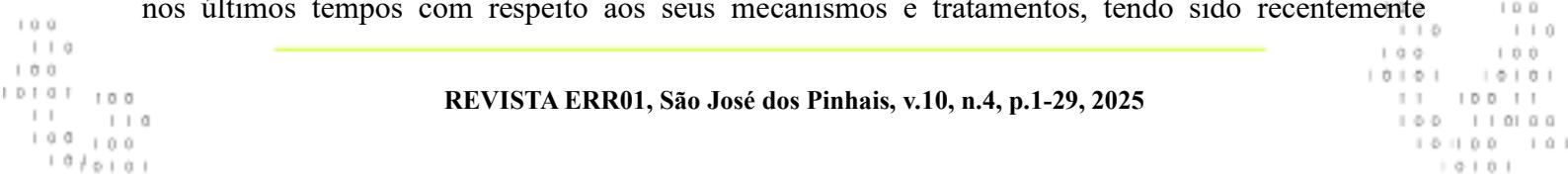
colonizar o usuário, encontrando nessa competição muitas adversidades e resistência. Alguns estudos demonstram que os probióticos normalmente ingeridos pelos humanos, que se enquadram os grupos *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* — que coincidentemente, ou não, são os gêneros mais presentes entre os blendings de cepas dos probióticos utilizados nos ensaios clínicos desta revisão — são globalmente eliminados nas fezes em um período de tempo muito rápido, logo após a ingestão (Sierra *et al.*, 2010; Lahti *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015). Alguns experimentos demonstram ainda que esses probióticos não são capazes de alterar a estrutura ou a diversidade da comunidade da microbiota intestinal, não conseguindo de fato modular a microbiota, o que justificaria sua ausência de eficácia a longo prazo (Kristensen *et al.*, 2016; Bazanella *et al.*, 2017; Laursen *et al.*, 2017).

A fim de dirimir tantas dúvidas a respeito da real eficácia dos probióticos, todos os estudos deveriam partir da caracterização do perfil da microbiota do hospedeiro antes e depois da intervenção, o que não é realizado na grande maioria dos casos. Essa caracterização possibilita o estudo taxonômico e inferências sobre as alterações metabólicas induzidas e suas consequências. Dentre os trabalhos selecionados nesta revisão, apenas o de Leblhuber e colaboradores (2018) fez a caracterização da microbiota fecal antes e depois da intervenção de 28 dias com probióticos, sem contudo fazer uma análise microbolêmica que pudesse justificar seus resultados, que foram nulos quanto aos aspectos cognitivos dos pacientes.

Na pesquisa com probióticos, o risco de viés existe em todas as etapas do processamento da amostra, desde a seleção do protocolo de extração até a condução das análises fornecidas por bioinformática (Costea *et al.*, 2017; Maghini *et al.*, 2023). Adicionalmente, o estudo da DA envolve particularidades muito complexas uma vez que os processos cognitivos e mnemônicos são influenciados por inúmeros e inherentemente particulares fatores, como estória de vida de uma pessoa, o que eleva a variável variabilidade da amostra ao enésimo grau. É recomendado que os estudos com probióticos em pacientes com Alzheimer tenham seus protocolos harmonizados e que a caracterização do perfil do microbioma dos pacientes seja realizado para gerar dados mais robustos (Llórens-Rico, 2021). Essa abordagem permitiria uma melhor compreensão do impacto da terapia baseada no microbioma no microbioma intestinal e da doença neurodegenerativa.

6 CONCLUSÃO

As doenças neurodegenerativas, seus mecanismos fisiopatológicos e potenciais alvos terapêuticos ainda não estão inteiramente elucidados, considerando o envelhecimento populacional com o consequente aumento no número de casos, é premente que as pesquisas na área sejam incentivadas. A Doença de Alzheimer representa a neurodegeneração que alcançou maiores avanços nos últimos tempos com respeito aos seus mecanismos e tratamentos, tendo sido recentemente



aprovado um novo medicamento aprovado, o donanemabe, que mostrou retardar a progressão da doença, mas que não representa a cura além de apresentar riscos importantes aos pacientes. O impacto da microbiota intestinal sobre a Doença de Alzheimer ainda não está definido, sendo preciso compreendê-lo melhor. Apesar desta revisão ter sintetizado dados muito interessantes, os resultados são heterogêneos, inconclusivos e muitas vezes não confiáveis em razão da presença de muitos vieses. Uma parcela dos estudos demonstra melhorias em parâmetros cognitivos e metabólicos, sugerindo ação neuroprotetora e neuromoduladora desses compostos. Entretanto, a ausência de estudos com metodologias claras e adequadas, de padronização nas cepas, doses e tempo de administração, são entraves importantes para comparação das informações. Dessa maneira, o conhecimento acerca da ação dos probióticos nas funções cognitivas e mnemônicas ainda necessita de elucidações, utilizando de pesquisas mais assertivas e detalhadas acerca da temática para completa compreensão.

REFERÊNCIAS

AGAHI, Azadeh et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*, v. 9, 15 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662>. Acesso em: 28 mar. 2025.

AKBARI, Elmira et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 8, 10 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>. Acesso em: 28 mar. 2025.

BANIK, Avijit; BROWN, Richard E.; BAMBURG, James; et al. Translation of Pre-Clinical Studies into Successful Clinical Trials for Alzheimer's Disease: What are the Roadblocks and How Can They Be Overcome? *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 47, n. 4, p. 815–843, 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-150136>. Acesso em: 30 ago. 2025.

BAZANELLA, Monika; MAIER, Tanja V; CLAVEL, Thomas; et al. Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 106, n. 5, p. 1274–1286, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916522026703>. Acesso em: 30 ago. 2025.

BUFFIE, Charlie G.; PAMER, Eric G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, v. 13, n. 11, p. 790–801, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4194195/>. Acesso em: 30 ago. 2025.

CHEN, Chun; AHN, Eun Hee; KANG, Seong Su; et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model. *Science Advances*, v. 6, n. 31, p. eaba0466, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aba0466>. Acesso em: 29 ago. 2025.

CHEN, Xinxin; YOU, Jiahong; MA, Hui; et al. Transcranial pulse stimulation in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 30, n. 2, p. e14372, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10848065/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

COSTEA, Paul I.; ZELLER, Georg; SUNAGAWA, Shinichi; et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. *Nature Biotechnology*, v. 35, n. 11, p. 1069–1076, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.3960>. Acesso em: 30 ago. 2025.

CUMMINGS, Jeffrey L.; MORSTORF, Travis; ZHONG, Kate. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 6, n. 4, p. 37, 2014. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt269>. Acesso em: 29 ago. 2025.

CUMMINGS, Jeffrey; OSSE, Amanda M. Leisgang; CAMMANN, Davis; et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Biodrugs*, v. 38, n. 1, p. 5–22, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10789674/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

DI VINCENZO, Federica et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. Internal and Emergency Medicine, 28 jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>. Acesso em: 13 mar. 2025.

DRUMMOND, Eleanor; WISNIEWSKI, Thomas. Alzheimer's disease: experimental models and reality. Acta Neuropathologica, v. 133, n. 2, p. 155–175, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1662-x>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ERATNE, Dhamidhu et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Australasian Psychiatry, v. 26, n. 4, p. 347-357, 3 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>. Acesso em: 14 mar. 2025.

FASNACHT, Jael S.; WUEEST, Alexandra S.; BERRES, Manfred; et al. Conversion between the Montreal Cognitive Assessment and the MINI-MENTAL Status Examination. Journal of the American Geriatrics Society, v. 71, n. 3, p. 869–879, 2023. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18124>. Acesso em: 29 ago. 2025.

FAULIN, Tanize do Espírito Santo; ESTADELLA, Debora. ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS. Arquivos de Gastroenterologia, v. 60, n. 1, p. 144-154, jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202301000-17>. Acesso em: 13 mar. 2025.

FERREIRO, Aura L.; CHOI, JooHee; RYOU, Jian; et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. Science Translational Medicine, v. 15, n. 700, p. eab02984, 2023. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abo2984>. Acesso em: 30 ago. 2025.

FREEDMAN, Stephen B.; SCHNADOWER, David; TARR, Phillip I. The Probiotic Conundrum: Regulatory Confusion, Conflicting Studies, and Safety Concerns. JAMA, v. 323, n. 9, p. 823, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762317>. Acesso em: 30 ago. 2025.

GRABHER, Barbara J. Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. Journal of Nuclear Medicine Technology, v. 46, n. 4, p. 335-340, 23 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.218057>. Acesso em: 13 mar. 2025.

HASAN, Nihal; YANG, Hongyi. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. PeerJ, v. 7, p. e7502, 2019. Disponível em: <https://peerj.com/articles/7502>. Acesso em: 29 ago. 2025.

HIGGINS, JPT et al. (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). Cochrane, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook Acesso em: 29 mar. 2025.

HILL, Colin; GUARNER, Francisco; REID, Gregor; et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, v. 11, n. 8, p. 506–514, 2014.

HSU, Yu-Chieh 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*, v. 16, n. 1, p. 16, 20 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16010016>. Acesso em: 28 mar. 2025.

JAIN, Arpit; MADKAN, Suryansh; PATIL, Praful. The Role of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases: Current Insights and Therapeutic Implications. *Cureus*, v. 15, n. 10, p. e47861. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10680305/>. Acesso em: 30 ago. 2025.

JANDHYALA, Sai Manasa; TALUKDAR, Rupjyoti; SUBRAMANYAM, Chivkula; et al. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 29, p. 8787–8803, 2015. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i29/8787.htm/>. Acesso em: 30 ago. 2025.

KCIUK, Mateusz; KRUCZKOWSKA, Weronika; GAŁĘZIEWSKA, Julia; et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Understanding the Link and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 22, p. 11955, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/11955>. Acesso em: 29 ago. 2025.

KENT, Sarah A.; SPIRES-JONES, Tara L.; DURRANT, Claire S. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathologica*, v. 140, n. 4, p. 417-447, 29 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02196-w>. Acesso em: 13 mar. 2025.

KESIKA, Periyanaina et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, v. 264, p. 118627, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>. Acesso em: 23 mar. 2025.

KECHAGIA, Maria; BASOULIS, Dimitrios; KONSTANTOPOULOU, Stavroula; et al. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition*, v. 2013, p. 481651, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045285/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

KNOPMAN, David S. et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 7, n. 1, 13 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>. Acesso em: 13 mar. 2025.

KÖHLER, Cristiano et al. The Gut-Brain Axis, Including the Microbiome, Leaky Gut and Bacterial Translocation: Mechanisms and Pathophysiological Role in Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, n. 40, p. 6152-6166, 14 dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160907093807>. Acesso em: 14 mar. 2025.

KRISTENSEN, Nadja B.; BRYRUP, Thomas; ALLIN, Kristine H.; et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine*, v. 8, n. 1, p. 52, 2016. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0300-5>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LAHTI, Leo; SALONEN, Anne; KEKKONEN, Riina A.; et al. Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis



of high-throughput profiling data. *PeerJ*, v. 1, p. e32, 2013. Disponível em: <https://peerj.com/articles/32/>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LLORÉNS-RICO, Verónica; VIEIRA-SILVA, Sara; GONÇALVES, Pedro J.; et al. Benchmarking microbiome transformations favors experimental quantitative approaches to address compositionality and sampling depth biases. *Nature Communications*, v. 12, n. 1, p. 3562, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23821-6>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LAURSEN, Martin Frederik; LAURSEN, Rikke Pilmann; LARNKJÆR, Anni; et al. Administration of two probiotic strains during early childhood does not affect the endogenous gut microbiota composition despite probiotic proliferation. *BMC Microbiology*, v. 17, n. 1, p. 175, 2017. Disponível em: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-017-1090-7>. Acesso em: 30 ago. 2025.

LEBLHUBER, Friedrich et al. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*, v. 15, n. 12, p. 1106-1113, 28 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>. Acesso em: 28 mar. 2025.

LEE, Hae-Ji; LEE, Kyung-Eon; KIM, Jeon-Kyung; et al. Suppression of gut dysbiosis by *Bifidobacterium longum* alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 11814, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48342-7>. Acesso em: 29 ago. 2025.

LEKCHAND DASRIYAYA, Vaishali et al. Etiology and management of Alzheimer's disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. *Journal of Food Biochemistry*, v. 46, n. 1, 19 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.14043>. Acesso em: 13 mar. 2025.

LIU, Shan et al. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*, v. 57, n. 12, p. 5026-5043, 23 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>. Acesso em: 13 mar. 2025.

LIU, Ping et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnestic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 80, p. 633-643, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>. Acesso em: 14 mar. 2025.

LOH, Jian Sheng; MAK, Wen Qi; TAN, Li Kar Stella; et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, p. 37, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01743-1>. Acesso em: 29 ago. 2025.

LYTHGOE, Mark P.; JENEI, Kristina; PRASAD, Vinay. Regulatory decisions diverge over aducanumab for Alzheimer's disease. *BMJ*, p. e069780, 28 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069780>. Acesso em: 14 mar. 2025.

MAGHINI, Dylan G.; DVORAK, Mai; DAHLEN, Alex; et al. Quantifying bias introduced by sample collection in relative and absolute microbiome measurements. *Nature Biotechnology*, v. 42, n. 2, p. 328–338, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01754-3>. Acesso em: 30 ago. 2025.



MANCUSO, Cesare; SANTANGELO, Rosaria. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*, v. 129, p. 329–336, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661817315748>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MARCHESI, Julian R.; ADAMS, David H.; FAVA, Francesca; et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, v. 65, n. 2, p. 330–339, 2016. Disponível em: <https://gut.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-309200>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MENGHANI, Yash R. et al. A Review: Pharmacological and herbal remedies in The Management of Neurodegenerative disorder (Alzheimer's). *International Journal of Pharmacognosy and Life Science*, v. 2, n. 1, p. 18-27, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33545/27072827.2021.v2.i1a.23>. Acesso em: 13 mar. 2025.

MIOLA, Anna Carolina; ESPÓSITO, Ana Cláudia Cavalcante; MIOT, Hélio Amante. Técnicas de randomização e alocação para estudos clínicos. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 23, p. e20240046, 2024. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492024000100404&tlang=pt. Acesso em: 30 ago. 2025.

MONAGHAN, Thomas F.; AGUDELO, Christina W.; RAHMAN, Syed N.; et al. Blinding in Clinical Trials: Seeing the Big Picture. *Medicina*, v. 57, n. 7, p. 647, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/7/647>. Acesso em: 30 ago. 2025.

MOUSA, Walaa K.; CHEHADEH, Fadia; HUSBAND, Shannon. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 906258, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.906258/full>. Acesso em: 29 ago. 2025.

NISHIDA, Atsushi et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, v. 11, n. 1, p. 1-10, 29 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>. Acesso em: 13 mar. 2025.

OJHA, Sandhya; PATIL, Nil; JAIN, Mukul; et al. Probiotics for Neurodegenerative Diseases: A Systemic Review. *Microorganisms*, v. 11, n. 4, p. 1083, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10140855/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 29 mar. 2025.

PEREIRA, Tamires dos Reis Santos. POTENCIAL TERAPÉUTICO DOS PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER. 2022. Dissertação de mestrado — Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2022. Disponível em: https://pgalimentos.ufba.br/sites/pgalimentos.ufba.br/files/tamires_dos_reis_santos_pereira.pdf. Acesso em: 13 mar. 2025.

RAMANAN, Vijay K.; ARMSTRONG, Melissa J.; CHOUDHURY, Parichita; et al. Antiamyloid Monoclonal Antibody Therapy for Alzheimer Disease: Emerging Issues in Neurology. *Neurology*, v. 101, n. 19, p. 842–852, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207757>>. Acesso em: 29 ago. 2025.



ROSA, Janaína Carla Parizotto da et al. Avaliação da microbiota intestinal e uso de probióticos na doença de Alzheimer. *Debates em Psiquiatria*, v. 14, p. 1-20, 31 dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1346>. Acesso em: 14 mar. 2025.

ROSSELLI, Mónica; URIBE, Idaly Vélez; AHNE, Emily; et al. Culture, Ethnicity, and Level of Education in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 1, p. 26–54, 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878747923001526>>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SCHILLING, Lucas Porcello; BALTHAZAR, Marcio Luiz Figueiredo; RADANOVIC, Márcia; et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3 suppl 1, p. 25–39, 2022. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642022000400025&tlang=pt. Acesso em: 29 ago. 2025.

SHEN, Yao; FAN, Nairui; MA, Shu-xia; et al. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. *MedComm*, v. 6, n. 5, p. e70168, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mco2.70168>. Acesso em: 30 ago. 2025.

SIERRA, Saleta; LARA-VILLOSLADA, Federico; SEMPLERE, Lluis; et al. Intestinal and immunological effects of daily oral administration of *Lactobacillus salivarius* CECT5713 to healthy adults. *Anaerobe*, v. 16, n. 3, p. 195–200, 2010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996410000181>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ŚLIŻEWSKA, Katarzyna; MARKOWIAK-KOPEĆ, Paulina; ŚLIŻEWSKA, Weronika. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers*, v. 13, n. 1, p. 20, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793079/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

TENCHOV, Rumiana; SASSO, Janet M.; ZHOU, Qiongqiong Angela. Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 15, n. 21, p. 3800–3827, 2024. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.4c00339>. Acesso em: 29 ago. 2025.

TON, Alyne Mendonça Marques et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, p. 1-14, 13 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/2638703>. Acesso em: 28 mar. 2025.

VAN OLST, Lynn; ROKS, Sigrid J. M.; KAMERMANS, Alwin; et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 683068, 2021.

WANG, Chongxin; NAGATA, Satoru; ASAHIARA, Takashi; et al. Intestinal Microbiota Profiles of Healthy Pre-School and School-Age Children and Effects of Probiotic Supplementation. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 67, n. 4, p. 257–266, 2015. Disponível em: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000441066>. Acesso em: 30 ago. 2025.

WANG, Hong-Xing; WANG, Yu-Ping. Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*, v. 129, n. 19, p. 2373-2380, out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>. Acesso em: 13 mar. 2025.

XU, Congmin; ZHU, Huaiqiu; QIU, Peng. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiology*, v. 19, n. 1, 28 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1616-2>. Acesso em: 23 mar. 2025.

YANG, Jianshe et al. The Gut Microbiota Modulates Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Elucidating Crucial Factors and Mechanistic Underpinnings. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 30, n. 10, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cns.70091>. Acesso em: 13 mar. 2025.

YANG, Xueqin; YU, Dongke; XUE, Li; et al. Probiotics modulate the microbiota–gut–brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 10, n. 3, p. 475–487, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221138351831030X>. Acesso em: 29 ago. 2025.

YAO, Mingfei; XIE, Jiaojiao; DU, Hengjun; et al. Progress in microencapsulation of probiotics: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 19, n. 2, p. 857–874, 2020. Disponível em: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.12532>. Acesso em: 29 ago. 2025.

YU, Alvin; LAU, Albert Y. Glutamate and Glycine Binding to the NMDA Receptor. *Structure* (London, England: 1993), v. 26, n. 7, p. 1035-1043.e2, 2018. Disponível em: DOI: 10.1016/j.str.2018.05.004. Acesso em: 29 ago. 2025.

YUE, Qian; LENG, Xinyue; XIE, Ningqing; et al. Endothelial Dysfunctions in Blood–Brain Barrier Breakdown in Alzheimer's Disease: From Mechanisms to Potential Therapies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 30, n. 11, p. e70079, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.70079>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ZHANG, Jingjing; KONG, Guoqing; YANG, Jinyue; et al. Pathological mechanisms and treatment progression of Alzheimer's disease. *European Journal of Medical Research*, v. 30, n. 1, p. 625, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02886-9>. Acesso em: 29 ago. 2025.

ZHUANG, Zhen-Qian; SHEN, Lin-Lin; LI, Wei-Wei; et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 63, n. 4, p. 1337–1346, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-180176>. Acesso em: 30 ago. 2025.

ZOU, Dajiang; LIU, Renzheng; LV, Yangjing; et al. Latest advances in dual inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase B against Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 38, n. 1, p. 2270781, 2023. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14756366.2023.2270781?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 30 ago. 2025.