

Impacto da modulação da microbiota intestinal no declínio cognitivo: uma revisão sistemática

Impact of gut microbiota modulation on cognitive decline: a systematic review

Guilherme Nobre Nogueira¹, Riadylla Pitzr Fonseca Guimarães², Giovana Clausson Bitolo³, Nicolle D'ivanenko³, Alana Cattlen Oliveira Mafra⁴, Rafaela Fernandes Gonçalves⁵, Gustavo Rassier Isolan^{5,6}

RESUMO

Introdução: A demência, especialmente a doença de Alzheimer (DA), é um crescente desafio de saúde pública. A pesquisa se concentra no eixo intestino-cérebro, onde a microbiota intestinal é crucial para a função cognitiva. A disbiose está ligada à inflamação e ao estresse oxidativo, contribuindo para o declínio cognitivo. Intervenções com probióticos e prebióticos são promissoras.

Objetivo: Esta revisão teve como objetivo avaliar seu impacto na função cognitiva.

Método: Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA e a estrutura PICO. A população-alvo foram adultos com declínio cognitivo. A principal intervenção foi a modulação da microbiota intestinal via probióticos e prebióticos (incluindo alimentos fermentados e transplante fecal). Os grupos de comparação receberam placebo ou tratamento padrão. Os desfechos primários foram melhorias cognitivas; os desfechos secundários incluíram neuroproteção e neuroinflamação reduzida. A qualidade do estudo foi avaliada usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias.

Resultado: Foram incluídos 24 ensaios clínicos randomizados e 4 revisões narrativas, mostrando resultados positivos de intervenções dietéticas, probióticas, prebióticas e simbióticas no manejo da DA e declínio cognitivo leve. Houve melhora na função cognitiva geral, memória, plasticidade sináptica e aumento do fator neurotrófico derivado do hematoencefálico. Os metabólitos microbianos influenciaram o sistema nervoso central, afetando as barreiras e a imunidade. Cepas específicas de *Bifidobacterium* reduziram os marcadores inflamatórios e melhoraram a cognição.

Conclusão: A modulação da microbiota intestinal por probióticos e prebióticos mostra papel promissor na mitigação do declínio cognitivo, especialmente na DA e no declínio cognitivo leve. Intervenções com *Bifidobacterium* foram associadas às melhorias cognitivas, redução da neuroinflamação e aumento do fator neurotrófico.

PALAVRAS-CHAVE: Declínio cognitivo. Microbiota intestinal. Probióticos. Prebióticos. Doença de Alzheimer. Comprometimento cognitivo leve. Eixo intestino-cérebro. Neuroinflamação. Neurodegeneração. Fator neurotrófico derivado do cérebro. Disbiose.

Mensagem central

A modulação da microbiota intestinal por probióticos e prebióticos tem demonstrado potencial terapêutico no retardo do declínio cognitivo, com evidências de melhora nas funções cognitivas, redução da neuroinflamação e aumento de marcadores neuroprotetores. Embora os estudos ainda apresentem limitações metodológicas e heterogeneidade, os achados sustentam a microbiota como um alvo viável para estratégias preventivas e terapêuticas na doença de Alzheimer e outras formas de comprometimento cognitivo leve.

Perspectiva

Este artigo parte de uma perspectiva interdisciplinar entre neurologia, microbiologia e saúde pública, propondo que a modulação da microbiota intestinal por meio de intervenções com probióticos e prebióticos podem representar estratégia promissora e ainda pouco explorada para retardar o declínio cognitivo em adultos e idosos. O estudo considera o eixo microbiota-intestino-cérebro como alvo terapêutico relevante, especialmente tendo em vista o envelhecimento populacional e o aumento projetado de casos de demência, especialmente a doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Introduction: Dementia, especially Alzheimer's disease (AD), is a growing public health challenge. Research focuses on the gut-brain axis, where the gut microbiota is crucial for cognitive function. Dysbiosis is linked to inflammation and oxidative stress, contributing to cognitive decline. Interventions with probiotics and prebiotics are promising.

Objective: This review aims to evaluate their impact on cognitive function.

Method: This systematic review followed PRISMA guidelines and the PICO framework. The target population was adults with cognitive decline. The main intervention was gut microbiota modulation via probiotics and prebiotics (including fermented foods and fecal transplant). Comparison groups received placebo or standard treatment. Primary outcomes were cognitive improvements; secondary outcomes included neuroprotection and reduced neuroinflammation. Study quality was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool.

Result: Were included 24 randomized clinical trials and 4 narrative reviews, showing positive results from dietary, probiotic, prebiotic, and symbiotic interventions in managing AD and mild cognitive decline. There was improvement in general cognitive function, memory, synaptic plasticity, and increased blood-brain derived neurotrophic factor. Microbial metabolites influenced the central nervous system, affecting barriers and immunity. Specific *Bifidobacterium* strains reduced inflammatory markers and improved cognition.

Conclusion: Gut microbiota modulation by probiotics and prebiotics shows a promising role in mitigating cognitive decline, especially in AD and mild cognitive decline. Interventions with specific *Bifidobacterium* were associated with cognitive improvements, reduced neuroinflammation, and increased blood-brain neurotrophic factor.

KEYWORDS: Cognitive decline. Gut microbiota. Probiotics. Prebiotics. Alzheimer's disease. Mild cognitive impairment. Gut-brain axis. Neuroinflammation. Neurodegeneration. Brain-derived neurotrophic factor. Dysbiosis.

¹ Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

² Centro Universitário UnifACIG, Manhuçu, Minas Gerais, Brasil

³ Universidade Nave de Julho, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil

⁴ Universidade Santo Amaro, São Paulo, São Paulo, Brasil

⁵ Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 18/05/2025 | Aceito em: 21/08/2025 | Data de publicação: 12/09/2025 | Correspondência: gisolan@yahoo.com.br | Editor Associado: Nelson Adami Andreollo

Como citar:

Nogueira GN, Guimarães RPF, Bitolo GC, D'ivanenko N, Mafra ACO, Gonçalves RF, Isolan GR. Impacto da modulação da microbiota intestinal no declínio cognitivo: uma revisão sistemática. BioSCIENCE. 2025;83:e00021

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde define demência como um termo abrangente para várias doenças que afetam a memória, o pensamento e a capacidade de realizar atividades diárias. Essa condição é causada por doenças ou lesões que afetam direta ou indiretamente o cérebro. Atualmente, a forma mais comum de demência é a doença de Alzheimer (DA), responsável por 60% a 70% dos casos.¹

Do ponto de vista epidemiológico, o declínio cognitivo está associado ao envelhecimento, representando desafio significativo para a saúde pública. A população mais afetada inclui indivíduos com mais de 65 anos de idade, e a OMS estima que mais de 55 milhões de pessoas (8,1% das mulheres e 5,4% dos homens nessa faixa etária) vivem com demência. As projeções indicam que esse número aumentará para 78 milhões até 2030 e 139 milhões até 2050.²

Diante desse cenário, as pesquisas sobre estratégias para retardar o início da doença se intensificaram na última década. Um foco principal tem sido o estudo do eixo intestino-cérebro - um sistema bidirecional que conecta o sistema nervoso ao trato gastrointestinal, mediado por vias imunológicas, neurais, metabólicas e endócrinas. Nesse contexto, a microbiota intestinal tem ganhado destaque devido ao seu impacto na função cognitiva e na homeostase neural.²

A disbiose - mudanças na composição e diversidade da microbiota intestinal - tem sido associada a processos inflamatórios, comprometimento da barreira hematoencefálica e estresse oxidativo.³ Com base nisso, estratégias como a administração de probióticos e prebióticos têm sido investigadas como alternativas promissoras para a prevenção e tratamento de distúrbios cognitivos.⁴

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar o impacto das intervenções probióticas e prebióticas na função cognitiva em adultos e idosos, contribuindo para a compreensão do seu potencial terapêutico na mitigação do declínio cognitivo.

MÉTODO

Este estudo é de revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

A questão de pesquisa foi orientada pelo referencial PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho), conforme segue:

População (P): Adultos com declínio cognitivo, incluindo comprometimento cognitivo leve (MCI), DA, demência e disfunção cognitiva relacionada à idade. As palavras-chave para esta população incluíram: "Declínio cognitivo", "Comprometimento cognitivo leve", "MCI", "Alzheimer*", "Demência", "Neurodegeneração", "Disfunção cognitiva", "Declínio cognitivo relacionado à idade", "Comprometimento da memória", "Disfunção executiva", "Distúrbios neurocognitivos", "Envelhecimento cerebral", "Déficits cognitivos" e "Distúrbios cognitivos".

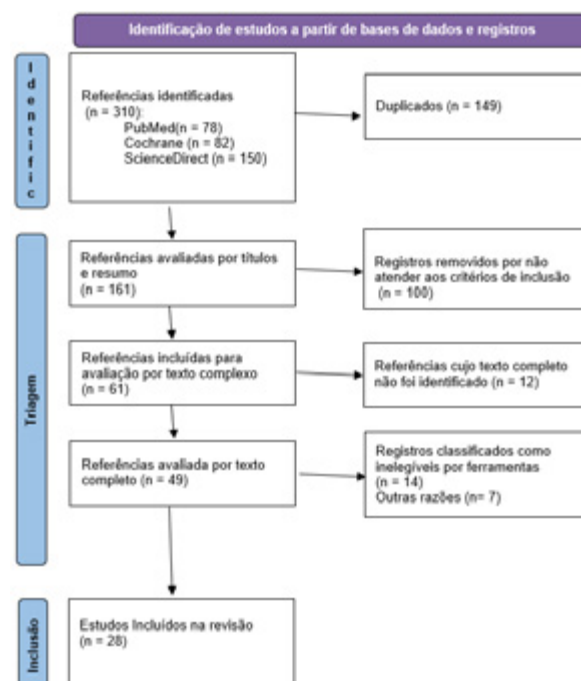


FIGURA — Fluxograma PRISMA

Intervenção (I): Avaliou a modulação da microbiota intestinal por meio da suplementação de probióticos e prebióticos. Isso incluiu o uso de cepas específicas, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*, bem como intervenções dietéticas envolvendo alimentos fermentados, simbióticos e transplante de microbiota fecal. As palavras-chave relacionadas à intervenção incluíram: "Microbiota intestinal", "Microbioma intestinal", "Composição microbiana", "Modulação da microbiota", "Disbiose", "Eixo microbiota-intestino-cérebro", "Terapia probiótica", "Terapia prebiótica", "Simbióticos", "Lactobacillus", "Bifidobacterium", "Saccharomyces", "Alimentos fermentados" e "Transplante de microbiota fecal".

Comparação (C): O grupo de comparação consistiu em indivíduos que receberam placebo, tratamento padrão ou dieta habitual sem suplementação de probióticos ou prebióticos. As palavras-chave incluíram: "Placebo", "Cuidado padrão", "Dieta usual", "Sem intervenção", "Grupo controle", "Tratamento simulado" e "Dieta não suplementada".

Desfecho (O): Os desfechos primários avaliados foram melhorias na função cognitiva, desempenho da memória e função executiva. Os desfechos secundários incluíram neuroproteção, redução da neuroinflamação, prevenção de atrofia cerebral, alterações nos biomarcadores (beta-amiloide, proteína Tau), alterações no nível de neurotransmissores e modificações nos metabólitos intestinais. As palavras-chave incluíram: "Função cognitiva", "Desempenho da memória", "Função executiva", "Atenção", "Neuroproteção", "Neuroinflamação", "Atrofia cerebral", "Beta amiloide", "Proteína Tau", "Biomarcadores", "Níveis de neurotransmissores", "Ressonância magnética", "fMRI", "Metabólitos intestinais", "Marcadores inflamatórios" e "Estresse oxidativo".

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão exigiam que os estudos

envolvessem adultos com declínio cognitivo, utilizassem intervenções probióticas ou prebióticas e relatassem a função cognitiva, neuroinflamação ou resultados de biomarcadores. Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada. A extração de dados foi realizada por 2 revisores independentes, e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por meio de discussão e consulta com um terceiro revisor. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias.

DISCUSSÃO

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ($n = 24$), sendo controlados por placebo ($n = 20$) e duplo-cegos ($n = 17$), acrescidos de revisões narrativas ($n = 4$) para suporte teórico das intervenções.

Esses artigos ($n = 28$) foram selecionados para revisão e mostraram resultados positivos entre intervenções dietéticas, probióticos, prebióticos e simbióticos no manejo terapêutico de pacientes com DA ou declínio cognitivo leve (CCL)⁵, sendo estas as doenças neurológicas mais presentes na literatura sobre o assunto. Testes cognitivos como o MEEM (Mini-exame do estado mental)⁶, ADAS-Cog (Escala de Avaliação da DA - subescala cognitiva)⁶ e a Escala de Depressão Geriátrica (GDS)⁷ foram utilizados para avaliar as intervenções, exames de ressonância magnética utilizando o Sistema de Análise Regional + amostras fecais específicas para a DA (VSRAD)⁸, análise estrutural da microbiota fecal usando sequenciamento do gene do RNA 16S e bioinformática^{7,9}, e um ensaio imunoenzimático para fator neurotrófico derivado do hematoencefálico (BDNF).⁷

O metabolismo de lipopolissacarídeos, peptídeos amiloides, metabólitos bacterianos (ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos ramificados e neurotransmissores) e subprodutos funcionais (ácidos biliares)¹⁰ têm sido associados a sinais de neuroinflamação, desintegração da barreira intestinal, estresse oxidativo neuronal¹¹, regulação de neurotransmissores.¹² Esta investigação avaliou o potencial terapêutico e o retardo da demência e, em estudos clínicos e pré-clínicos, houve melhora significativa na função cognitiva geral, memória espacial e não espacial, plasticidade sináptica, bem como aumento nos níveis de BDNF.¹³

Os metabólitos derivados da microbiota intestinal modulam o sistema nervoso central por meio de vias imunológicas, enteroendócrinas e do sistema nervoso entérico. Essas interações promovem alterações na função da barreira intestinal, nas respostas imunes periféricas e na integridade da barreira hematoencefálica, em grande parte mediadas por metabólitos derivados do metabolismo do triptofano - como quinurenina, serotonina, triptamina e indóis - bem como trimetilamina e seu N-óxido (TMAO). Além disso, esses metabólitos regulam a homeostase neuronal, a neurogênese e os processos de maturação e ativação das células gliais.¹⁴

O declínio cognitivo leve é bem estudado e representa estágio inicial de comprometimento cognitivo com risco muito maior de progressão para demência. Seu desenvolvimento está intimamente relacionado a fatores não modificáveis (genética, gênero) e fatores modificáveis, como estilo de vida, associados à epigenética. A hiperatividade microglial

e o dano neuronal e a neuroinflamação do sistema nervoso central predis põem ao comprometimento cognitivo no envelhecimento.¹⁵

Assim, a microbiota intestinal tem recebido cada vez mais atenção para essa condição clínica, demonstrando o benefício das fontes de fibra alimentar por sua capacidade de melhorar a saúde intestinal, o funcionamento cognitivo, o humor, a glicemia, a imunogenicidade e a inibição da fosforilação. O objetivo é testar os efeitos de uma intervenção probiótica na composição e função da microbiota intestinal em humanos com ou em risco de demência devido à DA, além de coletar biomarcadores preliminares e dados cognitivos.

Além disso, tem havido foco maior no estudo de probióticos de cepas específicas, como *Bifidobacterium* longum BB68S⁸, *Bifidobacterium brevis* MCC1274⁶, *Bifidobacterium bifidum* BGN⁴ ou *Bifidobacterium longum* BOR1⁷, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL250^{5,16} demonstraram reduzir marcadores inflamatórios, melhorar a função cognitiva e a modulação do sistema nervoso central (eixo microbiota-intestino-cérebro), fortalecendo esta alternativa promissora para promover o envelhecimento cognitivo saudável e seguro. Algumas análises microbiológicas identificaram táxons relacionados à DCL, como *Prevotella ruminicola*, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides xylanisolvens*, onde foi realizado um estudo comparativo de grupos de pacientes com DCL vs. pacientes cognitivamente íntegros, revelando os táxons como preditores precoces de DCL, a fim de promover envelhecimento agradável.¹⁷

Parte da análise identificou ensaios clínicos bem desenhados, de alta qualidade, mas de baixa escala para a proporção de relação causal viável. Apesar disso, todos os artigos sustentam a tese desta revisão. De modo geral, ressalta-se a importância de estudar especificamente a composição da microbiota intestinal de cada paciente, estudando influências epigenéticas, estilo de vida, medicamentos em uso e comorbidades associadas ao considerar esse tipo de tratamento.^{13,18,19}

Evidências recentes apontam cada vez mais para o fato de que a modulação do microbioma intestinal, particularmente por meio da suplementação de probióticos, pode ter efeito positivo na função cognitiva em adultos mais velhos. Em ensaios clínicos randomizados e controlados, a ingestão regular de probióticos demonstrou melhorar significativamente o desempenho cognitivo geral de indivíduos idosos, mesmo entre aqueles submetidos ao que é considerado envelhecimento normal. Esses benefícios incluíram melhorias na memória, atenção e funções executivas, bem como impacto favorável no humor, com reduções nos sintomas depressivos e ansiosos.⁷

Em participantes idosos diagnosticados com comprometimento cognitivo leve, uma condição que muitas vezes precede o desenvolvimento de demências, como a DA, a intervenção probiótica não apenas pareceu estabilizar o declínio cognitivo, mas também reverteu parcialmente alguns déficits já estabelecidos. Nessas populações, o uso de probióticos foi particularmente associado a melhorias acentuadas em tarefas que exigem memória em curto prazo, fluência verbal e capacidade de concentração.¹⁸

Entre os pacientes com doença de Alzheimer

estabelecida, um estudo randomizado controlado avaliou o impacto da suplementação ao longo de 12 semanas e encontrou efeitos positivos não apenas nos testes cognitivos, mas também nos marcadores biológicos centrais da saúde do cérebro. Houve aumento significativo nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína crítica para a plasticidade neuronal, a formação de novas conexões sinápticas e a sobrevivência neuronal. Ao mesmo tempo, foi observada redução nos marcadores inflamatórios sistêmicos e biomarcadores de estresse oxidativo, fatores amplamente reconhecidos como contribuintes para a progressão de doenças neurodegenerativas.¹¹

Outra linha de investigação avaliou a combinação de probióticos com fibra alimentar, reforçando que abordagem dietética integrada poderia potencializar os efeitos benéficos no microbioma e na cognição. Nesse contexto, a ingestão contínua de Bifidobactérias associadas a fibras resultou em melhora acentuada em domínios como memória de trabalho e controle inibitório, sugerindo que a intervenção sinérgica no ambiente intestinal é estratégia particularmente eficaz.¹⁶

Paralelamente aos ensaios clínicos, revisões recentes da literatura consolidaram o entendimento de que o microbioma intestinal tem influência direta no envelhecimento cerebral. A diversidade e o equilíbrio da microbiota são considerados fatores críticos para a preservação da função cognitiva ao longo da vida. A disbiose, ou desequilíbrio na composição microbiana do intestino, tem sido associada a risco aumentado de neurodegeneração, intensificação de processos inflamatórios no sistema nervoso central e comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de agentes pró-inflamatórios no cérebro.¹⁵

As interações entre o intestino e o sistema nervoso central parecem envolver mecanismos complexos, incluindo a liberação de metabólitos microbianos neuroativos, como ácidos graxos de cadeia curta, modulação do sistema imunológico e comunicação bidirecional através do eixo intestino-cérebro. Dentre esses mecanismos, a produção de substâncias que influenciam diretamente a neuroinflamação e a sinalização neuronal surge como uma das vias mais relevantes para a compreensão de como as alterações intestinais podem impactar a saúde mental e cognitiva.²⁰

No geral, os dados disponíveis reforçam que a intervenção no microbioma intestinal, seja por meio da administração de probióticos isolados, sua combinação com prebióticos ou outras estratégias nutricionais, representa abordagem promissora tanto para a prevenção quanto para o tratamento do declínio cognitivo associado ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas. Os resultados também destacam a necessidade de pesquisas futuras para esclarecer os protocolos de suplementação ideais, incluindo as cepas específicas a serem usadas, a duração do tratamento e os perfis dos pacientes que mais se beneficiariam de tais intervenções.

Este estudo sintetizou as evidências disponíveis sobre a eficácia de intervenções dietéticas, probióticas, prebióticas e simbióticas no manejo de indivíduos com DA ou comprometimento cognitivo leve, destacando a importância dessas intervenções no tratamento e

prevenção dessas condições. As evidências reunidas indicam que a modulação da microbiota intestinal tem influência significativa na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, particularmente através da interação do eixo microbiota-intestino-cérebro.

Testes cognitivos como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁶, a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog)⁷ e a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) foram utilizados para avaliar os resultados cognitivos. Métodos como ressonância magnética cerebral (utilizando o Sistema de Análise Regional + Amostras Fecais Específicas para DA - VSRAD)⁸, análise da microbiota por sequenciamento do gene 16S rRNA^{7,9} e ensaios imunoenzimáticos para fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)⁷ complementaram a análise de biomarcadores.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem a preservação da integridade das barreiras intestinal e hematoencefálica, a regulação da imunidade periférica e central, a modulação do metabolismo do triptofano - impactando a produção de serotonina, quinurenina, triptamina e indóis - bem como a interferência na síntese de metabólitos neuroativos, como o N-óxido de trimetilamina.¹⁴ Esses eventos culminam na modulação do estresse oxidativo, na redução da neuroinflamação e na preservação da plasticidade sináptica, aspectos fundamentais para a manutenção das funções cognitivas.

Além disso, a regulação de metabólitos derivados da microbiota intestinal, como lipopolissacarídeos, peptídeos amiloides, ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos ramificados, neurotransmissores e ácidos biliares, associados à neuroinflamação, desintegração da barreira intestinal e estresse oxidativo neuronal, também é relevante.^{11,12} A melhora observada na função cognitiva geral, memória espacial e não espacial, juntamente com o aumento dos níveis de BDNF, sustenta a plausibilidade biológica dos mecanismos de ação propostos.

As intervenções probióticas têm se mostrado eficazes na redução de marcadores inflamatórios, melhorando os parâmetros cognitivos e modulando favoravelmente a microbiota intestinal, especialmente aquelas que utilizam cepas como *Bifidobacterium longum* BB68S⁸, *Bifidobacterium brevis* MCC1274⁶, *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL250⁵, apresentando perfil de segurança satisfatório.¹⁶ Algumas análises microbiológicas também identificaram táxons microbianos relacionados ao CCL, como *Prevotella ruminicola*, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides xylanisolvens*, com potencial para atuar como preditores precoces de declínio cognitivo leve.¹⁷

O comprometimento cognitivo leve representa janela crítica de oportunidade para intervenções preventivas e terapêuticas, e seu desenvolvimento é influenciado tanto por fatores não modificáveis (como genética e gênero) quanto por fatores modificáveis, como estilo de vida, dieta e exposição a influências epigenéticas. A literatura recente destaca a importância de abordagens personalizadas, levando em consideração as particularidades da composição da microbiota intestinal de cada indivíduo, hábitos de vida, comorbidades e uso de medicamentos.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas.

Parte da análise identificou ensaios clínicos bem desenhados e de alta qualidade metodológica, mas com baixa escala para inferir relações causais robustas. Além disso, a heterogeneidade entre os estudos em termos de cepas utilizadas, dosagens, tempo de intervenção e métodos de avaliação da microbiota, requer cautela na interpretação dos achados e na generalização dos resultados.

Nesse sentido, a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos, prebióticos, simbióticos ou intervenções dietéticas está surgindo como alternativa promissora, de baixo custo e com potencial impacto na saúde pública, especialmente diante do envelhecimento da população e do aumento da incidência de doenças neurodegenerativas. Para consolidar essas intervenções como ferramentas terapêuticas eficazes, são necessários ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, com maior robustez metodológica e acompanhamento em longo prazo.

CONCLUSÃO

Esta discussão destaca o papel promissor da modulação da microbiota intestinal via probióticos e prebióticos na mitigação do declínio cognitivo, particularmente na DA e no comprometimento cognitivo leve. As intervenções probióticas - especialmente aquelas que usam cepas específicas de *Bifidobacterium* - têm sido associadas a reduções nos marcadores neuroinflamatórios, fortalecimento da integridade da barreira hematoencefálica, níveis elevados de BDNF e modulação dos principais metabólitos derivados do intestino, levando a melhorias mensuráveis no desempenho cognitivo, memória, função executiva e qualidade do sono. Essas descobertas ressaltam a necessidade crucial de mais pesquisas sobre terapias direcionadas à microbiota como estratégia potencial para gerenciar a DA e melhorar os resultados dos pacientes. Nosso estudo demonstrou que o tratamento com probióticos melhorou a função cognitiva e a qualidade do sono em idosos com comprometimento cognitivo leve, fornecendo informações importantes sobre a prevenção clínica e o manejo do declínio cognitivo. Apesar desses achados encorajadores, a heterogeneidade no desenho do estudo, o pequeno tamanho da amostra e a variabilidade nas cepas, dosagens e medidas de resultados limitam as inferências causais definitivas. No futuro, serão essenciais abordagens personalizadas que integrem perfis individuais de microbiota, antecedentes genéticos, fatores de estilo de vida e comorbidades - combinadas com protocolos de intervenção padronizados e avaliações cognitivas robustas. Ensaios em larga escala, multicêntricos e em longo prazo são essenciais para validar esses resultados e traduzir a modulação do eixo intestino-cérebro em estratégias baseadas em evidências para prevenção de demência e envelhecimento saudável.

Contribuição dos autores

Conceituação: Todos os autores

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Dementia. Geneva: WHO. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>
3. Saldanha NB, Lopes GS, Lima GC de T, Faria FCF de S de P, Menasche ND, Vieira LC, et al. Intestino são, mente sã: a ciência por trás do eixo intestino-microbiota-cérebro. *Braz J Hea Rev*. 2023;6:25605–16. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-397>
4. 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. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
5. Zhou XP, Sun LB, Liu WH, Zhu WM, Li LC, Song XY, et al. The complex relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2025;104:102637. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102637>
6. 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. <https://doi.org/10.3233/jad-220148>
7. 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. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
8. 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. <https://doi.org/10.3390/nu15010051>
9. Chen X, Wang Z, Liu Y, Zheng C, Chen S, Zhou H, et al. Preliminary evidence for developing safe and efficient fecal microbiota transplantation as potential treatment for age-related cognitive impairments. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1103189. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1103189>
10. Krishna L, Ng TK, Wee HN, Ching J. Gut-brain axis through the lens of gut microbiota and their relationships with Alzheimer's disease pathology: review and recommendations. *Mech Ageing Dev*. 2023;211:111787. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111787>
11. 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. <https://doi.org/10.3390/nu16010016>
12. Sowmiya S, Dhivya LS, Rajendran P, Harikrishnan N, Singh AS et al. Exploring the potential of probiotics in Alzheimer's disease and gut dysbiosis. *IBRO Neurosci Rep*. 2024;17:441–55. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2024.11.004>
13. Ruiz-Gonzalez C, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Rodriguez-Arastia M, Cardona D. Effects of probiotics supplementation on dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;108:110189. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2020.110189>
14. Kang JW, Vemuganti V, Kuehn JF, Ulland TK, Rey FE, Bendlin BB. Gut microbial metabolism in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurotherapeutics*. 2024;21(6):e00470. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00470>
15. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Influence of human gut microbiome on the healthy and the neurodegenerative aging. *Exp Gerontol*. 2024;194:112497. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112497>
16. Azuma N, Ueda S, Sato K, Yoshida M, Fukuda Y, Kondo M, et al. Effect of continuous ingestion of bifidobacteria and dietary fiber on improvement in cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2023;15(19):4175. <https://doi.org/10.3390/nu15194175>
17. Aljumaah MR, Bhatia U, Roach J, Gustad J, Peril MAA. The gut microbiome, mild cognitive impairment, and probiotics: a randomized clinical trial in middle-aged and older adults. *Clin Nutr*. 2022;41(11):2565–76. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.09.012>
18. 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;51:167–75. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.006>
19. Qian XH, Song XX, Liu XL, Chen SD, Tang HD. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101317. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101317>
20. Abughazaleh SJ, Evers LA, Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative disorders. In: Glibetic M, editor. *Comprehensive Gut Microbiota*. Elsevier; 2022:412–22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00031-0>