

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A INFLUÊNCIA DO MICROBIOMA INTESTINAL NO
DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS DEPRESSIVOS E O USO DE
PROBIÓTICOS COMO TRATAMENTO

Alessandra Cardozo Medeiros
Dayanne da Costa Maynard

Brasília, 2019

INTRODUÇÃO

O intestino é um órgão composto por um microbioma que impacta o desenvolvimento do indivíduo tanto positiva quanto negativamente. Esse verdadeiro ecossistema integra o mecanismo de homeostase corporal, de forma que distúrbios da microbiota intestinal estão implicados em muitos aspectos na gênese da saúde e da doença. O chamado microbioma intestinal é composto por uma massa estimada de 1 kg de bactérias, que pode chegar a compor cerca de 50% da massa fecal, e que se caracteriza por uma complexa população de mais de 1.000 espécies de organismos (ZORZO, 2017).

Uma alimentação desregrada, com alto consumo de alimentos industrializados em detrimento a alimentos in natura, exposição a toxinas que não podem ser digeridas pelo organismo, pode levar a uma desordem na função intestinal, resultando assim em uma disbiose (ALMEIDA et al., 2009).

A disbiose é um desequilíbrio da microbiota intestinal, na qual se estabelece uma competição bacteriana, favorecendo um aumento das bactérias patogênicas e uma diminuição das bactérias benéficas. A multiplicação de microrganismos patogênicos induz a produção de toxinas metabólicas que podem gerar processos inflamatórios. Além de hábitos alimentares ruins e de doenças, outros fatores contribuem para essa variação, entre eles, requerimento nutricional e o estado imunológico do indivíduo, pH intestinal, estresse, uso de antibióticos, anti-inflamatórios, pílulas anticoncepcionais e laxantes (CONRADO et al., 2018).

As doenças relacionadas a esse distúrbio são numerosas pois, o crescimento exagerado dessas bactérias maléficas acaba alterando a integridade intestinal, afetando até o estado de humor, alegria de viver, bem-estar do hospedeiro, já que a disbiose pode levar a uma diminuição na produção de serotonina. Além disso, dificulta a absorção de nutrientes para síntese desse neurotransmissor, levando assim a um quadro de depressão (ALMEIDA et al., 2009).

Segundo Cardoso (2017), a depressão é uma psicopatologia identificada por humor deprimido ou falta de motivação, perda de interesse ou prazer, cansaço e fadiga. Além desses sintomas, ganho ou perda de peso, sono irregular, sentimento de culpa ou inutilidade, baixa concentração e pensamentos suicidas podem estar

relacionados com a sintomatologia da doença. Considerada o distúrbio psiquiátrico mais comum em todo o mundo: estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele, podendo causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar, até mesmo levar ao suicídio (OPAS/OMS, 2018).

O microbioma intestinal está diretamente relacionado com a condição de saúde ou não do hospedeiro. Pesquisas recentes demonstram que ele pode ter um papel crucial da fisiopatologia da depressão. Com isso, uma disbiose pode induzir várias doenças fisiológicas e psicológicas e a sua restauração pode aliviar processos depressivos. A adoção de uma dieta saudável, com a inclusão de probióticos pode recuperar a microbiota e melhorar os sintomas da depressão.

Sendo assim, diante da importância da saúde intestinal para o bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos, o presente trabalho teve por objetivo verificar, por meio de revisão da literatura, a influência do microbioma intestinal no desenvolvimento de processos depressivos e o uso de probióticos como tratamento alternativo.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura a respeito do tema a influência do microbioma intestinal no desenvolvimento de processos depressivos e o uso de probióticos como tratamento, na qual foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed (Public Medline). Foram pesquisados artigos científicos em português e inglês, publicados nos últimos 5 anos, além de livros acadêmicos, bem como, para todas as revistas de busca dos artigos sua classificação deveria ser Qualis A (1 ou 2) e B (1 ou 2).

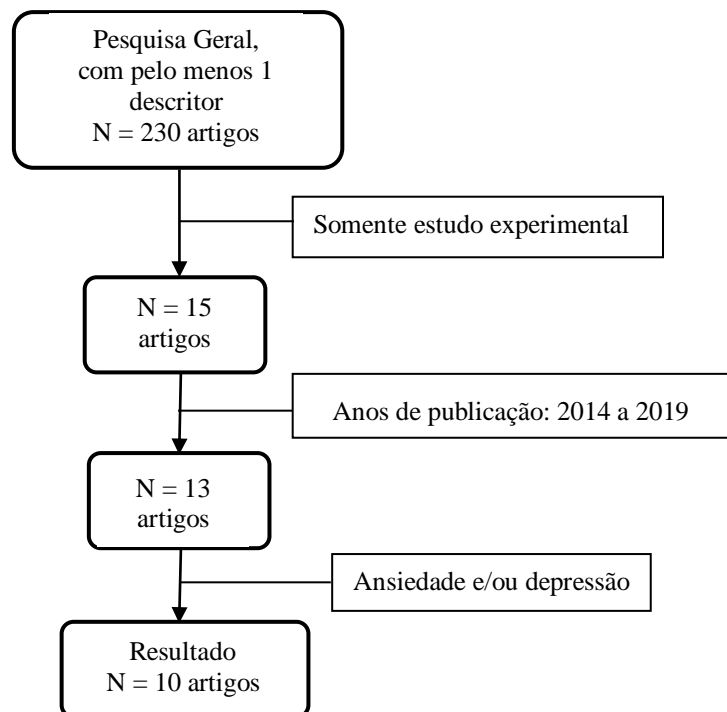
Para a pesquisa utilizaram-se os seguintes descritores em português e inglês e suas associações: microbioma intestinal (*gut microbiome*), depressão (*depression*), ansiedade (*anxiety*), probióticos (*probiotics*) e disbiose (*dysbiosis*) Essas palavras são registradas nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Primeiramente, a análise dos dados foi feita a partir dos títulos dos artigos. Posteriormente, realizou-se uma segunda seleção a partir da leitura dos resumos, na qual foram priorizados os descritores citados acima. Na etapa seguinte, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra, buscando aqueles que melhor atendiam a exposição do tema proposto.

REVISÃO DA LITERATURA

Ao final da pesquisa, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram separados 13 artigos, como mostra a figura 1 abaixo. Dentre eles, selecionaram-se 10 estudos que abordavam mais especificamente o assunto para a presente revisão.

Figura 1. Organograma do levantamento de dados realizados para a presente pesquisa. Brasília-DF, 2019.



1. Microbioma intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) abriga uma comunidade microbiana diversa e específica. Esse conjunto microbiano, coletivamente chamado de Microbioma ou Microbiota, é visto como parte integral do corpo humano, além de ser considerado essencial para o seu funcionamento adequado (GORKIEWICZ, 2017).

O termo Microbioma Intestinal, no sentido estrito, retrata a composição genômica microbiana encontrada no trato gastrointestinal dos mamíferos. Um adulto humano

possui em seu corpo em torno de cem trilhões de bactérias, que contêm cerca de quatro milhões de genes bacterianos diferentes. A maior parte desses genes codificam enzimas e proteínas estruturais que influenciam no funcionamento das células. Por isso, o microbioma intestinal pode ser visto como um biorreator anaeróbico programado para sintetizar moléculas que orientam o sistema imune, modificam a epigenética humana e regulam o metabolismo do hospedeiro (GALLAND, 2017).

A microbiota humana é composta por bactérias, fungos, archaea, protozoários e vírus. Esses microrganismos que habitam o organismo tendem a atingir uma perfeita sinergia com o seu hospedeiro, sendo frequentemente referenciado como um “superorganismo”. Grandes projetos de mapeamento do microbioma humano já reportaram mais de 2000 espécies, classificadas em doze diferentes filos, dos quais 93,5% pertencem a Proteobactérias, Firmicutes (gram positivas), Actinobactérias e Bacteroidetes (gram negativas) (LAZAR, 2019).

A colonização da microbiota humana se dá com o nascimento, embora uma variedade de microrganismos tenha sido detectada no sangue do cordão umbilical, no líquido amniótico, na placenta e nas membranas fetais. Após o parto, a microbiota é refinada e modificada até a idade adulta, quando encontrará a homeostase em sua diversidade. Em um indivíduo adulto, predominam em sua composição intestinal bactérias Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium* e *Enterococcus genus*) e Bacteroidetes (LACH, 2017).

De acordo com Lazar (2017), durante os primeiros anos de vida, a microbiota intestinal é fortemente influenciada por fatores externos, como o tipo de parto e a alimentação (aleitamento materno ou fórmulas artificiais). Depois, a introdução de alimentos sólidos e a gradual maturação do sistema imunológico passam a influenciar a formação da microbiota no intestino. Na idade de dois a três anos, a criança já apresenta uma microbiota parecida com a que terá quando adulto.

A composição inicial da comunidade microbiana é determinada pela forma de nascimento do bebê. Crianças que nasceram de parto normal têm sua microbiota formada a partir da flora fecal materna e das bactérias presentes no canal vaginal, predominantemente *Lactobacillus spp.* Em contrapartida, os bebês que nascem de parto cesariano possuem a microbiota composta pelas bactérias predominantes na

pele da mãe como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* and *Propionibacterium spp*, com uma pequena representação de *Bifidobacteria spp* (O'MAHONY, 2015).

Vários fatores podem influenciar a composição da microbiota do TGI quanto a diversidade e a abundância de uma espécie em particular, tais como: genética, gênero, idade, peso, dieta, exercício, sistema imune, secreções gastrointestinais, sono, histórico médico, condições socioeconômicas, condições sanitárias, tabagismo, antibióticos, laxantes e drogas antidepressivas (LAZAR, 2017). A dieta apresenta uma correlação com os tipos de bactéria que habitam o intestino. Indivíduos com dieta rica em gordura animal possuem o domínio do filo Bacteroidetes, enquanto aqueles com dieta rica em carboidratos, a predominância é da enterobactéria *Prevotella* (CLEMENTE, 2012).

Lach (2018) coloca que a diversidade e a estabilidade da microbiota são indicadores importantes do estado de saúde do indivíduo, pois ela pode afetar a via de conversão de carboidratos não digeríveis em ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), a transformação dos ácidos biliares, o combate as bactérias patogênicas e a modulação do sistema imune inato e adquirido. Microrganismos no intestino grosso contribuem para a saúde do hospedeiro por meio da biossíntese de vitaminas e aminoácidos essenciais. Os subprodutos dos SCFAs como butirato, propionato e acetato agem como os maiores fornecedores de energia para as células epiteliais intestinais, além de fortalecerem a mucosa transformando-a em barreira (SINGH, 2017).

Conforme Galland (2014), as bactérias podem sintetizar e responder à hormônios e neurotransmissores humanos, o que afeta seu crescimento e sua capacidade de fazer mal. As espécies de *Lactobacilos* produzem acetilcolina e gama-amino-butilato (GABA); as espécies *Bifidobacterium* também geram GABA; a *Escherichia* produz noradrenalina, serotonina e dopamina; *Streptococcus* e *Enterococcus* produzem serotonina; e as espécies de *Bacillus* produzem noradrenalina e dopamina. Pesquisas mostram que o crescimento de *Escherichia coli* e outras Proteobactérias é fortemente aumentado por concentrações fisiológicas de norepinefrina, explicando o impacto direto das respostas do estresse na infecção, independente do efeito do estresse na imunidade do hospedeiro.

Grandes mudanças na proporção entre Firmicutes e Bacteroidetes ou a expansão de novos grupos bacterianos levam a um desequilíbrio causador de

doença, chamado de disbiose. Uma baixa na variedade microbiana e o aumento de Proteobacteria são indicativos da presença de disbiose. Contudo, para provocar essa desproporção, um único fator não é suficiente, pois a microbiota intestinal possui uma capacidade de adaptação às variações na disponibilidade de nutrientes e mudanças nas condições ambientais. Fatores como estresse oxidativo, os bacteriófagos e as toxinas produzidas pelas bactérias levam ao desenvolvimento desse desequilíbrio (WELSS, 2017).

Mohajeri (2015) explica que os benefícios da simbiose entre bactérias e hospedeiro podem ser estendidos à saúde mental. Nos últimos anos, evidências mostram que a comunicação bidirecional entre os microrganismos do TGI e o cérebro, também conhecida como eixo intestino-cérebro, exerce um papel fundamental na manutenção da saúde cerebral. É possível que a microbiota e seus metabólitos participem da modulação de comportamentos e processos encefálicos, como responsividade ao estresse, conduta emocional, consumo alimentar, modulação da dor e bioquímica cerebral (MAYER, 2015).

Essa comunicação bidirecional entre cérebro e intestino vem sendo reconhecida e interage com o Sistema Nervoso Central (SNC) mediante Sistema Nervoso Autônomo (SNA) – tanto simpático quanto parassimpático, Sistema Nervoso Entérico (SNE), Sistema Neuroendócrino e sistema imune. A microbiota atua influenciando o cérebro, contribuindo para um organismo saudável ou levando ao desenvolvimento de doenças, inclusive transtornos de humor como ansiedade e depressão (FOSTER, 2013).

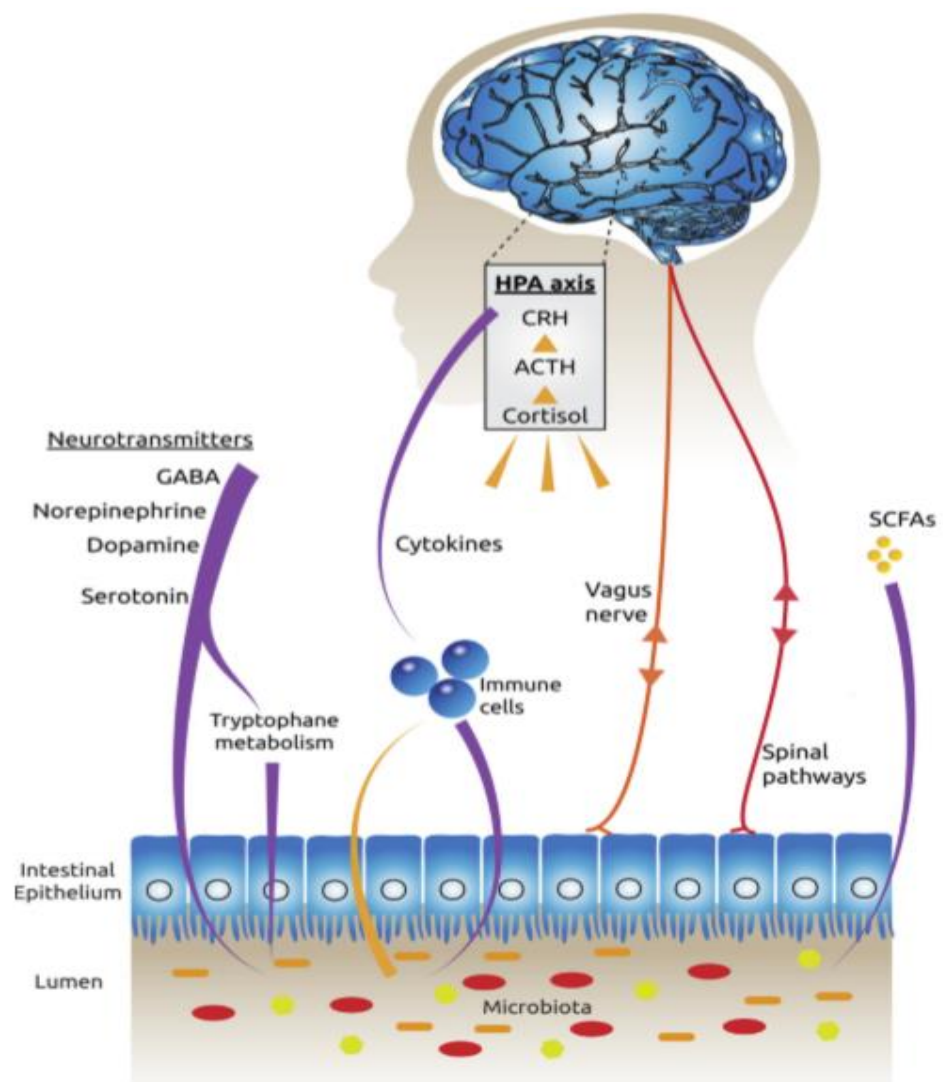
Dinan (2015) explica que a comunicação do eixo intestino-cérebro ocorre por vários caminhos, que incluem:

- o nervo vago com divisões eferentes e aferentes, executando uma função essencial na ativação de sinais do cérebro para o intestino e vice-versa e conseqüentemente influenciando a capacidade anti-inflamatória e protegendo contra infecções;
- o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HPA), que é o eixo núcleo do estresse;
- as citocinas produzidas pelo sistema imunológico, que afetam diretamente a função cerebral, principalmente em áreas como hipotálamo, onde a interleucina (IL) – 1 e IL-6 (pro-inflamatórias) fornecem uma liberação do

hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Esse hormônio é o regulador peptídico dominante do HPA;

- o metabolismo do triptofano, aminoácido essencial e um precursor de muitos agentes biologicamente ativos, incluindo o neurotransmissor serotonina (5HT);
- a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs).

Figura 2. As múltiplas rotas bidirecionais de comunicação entre o cérebro e o microbioma intestinal.



Fonte: Dinan (2015)

2. Depressão

O transtorno depressivo apresenta um grande impacto na saúde dos indivíduos, famílias e sociedade. Ao longo da vida, os riscos de desenvolver tal desordem variam de 10 a 25% para as mulheres e de 5 a 12% para homens. Um terço da população que procura ajuda de psiquiatras está deprimida e uma a cada cinco pessoas em países desenvolvidos estará deprimida, situação que piora em países pobres. Além disso, está associada a um risco aumentado de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca, hipertensão, acidente vascular cerebral, declínio cognitivo e demência, deficiências imunológicas e distúrbios metabólicos, como diabetes tipo 2. Os antidepressivos são os medicamentos mais prescritos para esse diagnóstico (ZALAR, 2018).

A depressão é uma síndrome psiquiátrica, definida por uma alteração bioquímica cerebral causada por déficit no metabolismo do neurotransmissor serotonina, principal responsável pelo equilíbrio do humor e da sensação de bem-estar do indivíduo. Apresenta causas multifatoriais, e sua origem pode ser por variáveis endógenas (neurobiológicas, genética) ou exógenas (psicossociais) (GALHARDO, 2010).

Segundo o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) (APA, 2013), o transtorno depressivo maior ou depressão é descrito por ocorrências distintas, de pelo menos duas semanas de duração ou mais, envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões entre os episódios. Faz parte de um conjunto de doenças psiquiátricas que possuem como característica comum, a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo.

Para Grochowska (2018), depressão é caracterizada pelo baixo humor, pela baixa autoestima e pela perda de interesse em atividades normalmente agradáveis. Há hipótese que a depressão seja resultado de uma desregulação neuro-imunológica, com evidências de inflamação, estresse e vias de sinalização neurotransmissora. Já ansiedade é descrita como uma forma comum de transtorno de humor, com fisiopatologia nervosa, endócrina e imunológica.

Segundo Liang (2018), a fisiopatologia da depressão envolve quatro alterações funcionais: o cérebro, o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), o sistema imune e o eixo intestino-cérebro. As anomalias cerebrais apresentam-se, principalmente, no desequilíbrio dos neurotransmissores, na neuroplasticidade prejudicada e nos circuitos neurais anormais. A disfunção do eixo HPA manifesta-se com um mecanismo de feedback negativo. As alterações imunológicas são vistas principalmente como inflamação crônica. A disfunção do eixo intestino-cérebro envolve distúrbios gastrointestinais e anomalias no Microbioma intestinal. A depressão não é apenas um transtorno mental, mas sim uma doença sistêmica.

Pesquisas recentes sobre depressão levam à hipótese da microbiota, a qual diz que esse transtorno está intimamente ligado a microbiota intestinal e a disfunção do eixo intestino-cérebro. Essa hipótese defende que pacientes deprimidos possuem uma microbiota diferente de pacientes saudáveis; que problemas do microbioma intestinal aumentam a predisposição para depressão; que o restabelecimento da microbiota intestinal alivia depressão; que sintomas depressivos podem ser transmitidos por transplante de microbiota fecal; que os mecanismos das terapias antidepressivas estão possivelmente relacionados com a microbiota; além das novas terapias integrantes da regulação da microbiota intestinal apresentarem efeitos promissores (LIANG, 2018).

Lazar (2018) corrobora quando diz que pacientes com desordem depressiva mostram proporções diferentes no número de bactérias intestinais. Estudos detectaram maior presença das bactérias Bacteroidetes, Proteobacteria e Acinobacteria, e ao mesmo tempo, número reduzido de Firmicutes nos pacientes deprimidos, dando a entender que existe uma ligação entre depressão, micro-diversidade biológica precária e baixo número de representações microbianas.

3. Probióticos

Apesar do uso de probióticos em estudos demonstrar um impacto positivo consistente sobre comportamento depressivo em animais, os experimentos em humanos ainda são poucos. Contudo, existem evidências que a utilização de probióticos surte efeitos antidepressivos e ansiolíticos similares aos estudos pré-clínicos (FOSTER, 2013).

No início do século XX, Eli Metchnikoff, um cientista russo do Instituto Pasteur de Paris, associou a longevidade dos búlgaros rurais ao consumo de produtos lácteos fermentados. Ele presumiu que as bactérias do ácido láctico nos produtos lácteos fermentados ingeridos por esses camponeses que viviam em climas severos e pobreza proporcionavam um efeito antienvelhecimento que contribuiu para que os europeus mais ricos sobrevivessem muito. Ele chamou o organismo de "*Lactobacillus bulgaricus*". A partir de sua pesquisa, ele formulou a hipótese de que semear o intestino com bactérias saudáveis, bebendo produtos lácteos fermentados, poderia combater as bactérias nocivas e prolongar a vida. Ele foi o primeiro cientista a sugerir que era possível modificar o microbioma intestinal substituindo bactérias ruins por boas bactérias, ganhando um Prêmio Nobel em 1908 por seu trabalho em imunidade (CRESCI, 2015).

Os probióticos são amplamente definidos como microrganismos, não patogênicos (geralmente bactérias) que, quando administrados em quantidade suficiente, exercem uma influência positiva sobre a saúde do hospedeiro (HOWARTH, 2009). De acordo com as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia sobre probióticos e prebióticos (GUARNER, 2017), o termo "probiótico" a rigor deve ser destinado para os micróbios vivos que, em estudos humanos controlados, demonstrarem produzir benefícios à saúde.

Um trabalho realizado pela FAO/OMS estabeleceu critérios mínimos para a classificação das bactérias com *status* de probiótico que incluem: a avaliação da identidade da cepa (gênero, espécie e nível de cepa); testes *in vitro* para selecionar possíveis probióticos (P.ex. resistência à acidez gástrica, ao ácido biliar e às enzimas digestivas); avaliação de segurança; estudos *in vitro* para comprovação dos efeitos sobre a saúde do hospedeiro-alvo (VANDENPLAS, 2014).

De modo geral, os mecanismos de ação probiótica especificados abrangem a adesão à interface do lúmen intestinal; a competição com patógenos por nutrientes, ligação ao receptor e colonização; crescimento da mucosa como função de barreira; geração de respostas imunes inatas e adaptativas; produção de bacteriocinas; e modulação das reações celulares através de alterações na taxa de proliferação/apoptose. Ainda assim, é raro que qualquer probiótico individual atue por meio de um único mecanismo. Além disso, o seu impacto biológico é

influenciado por fatores como dose, frequência de administração e composição da microbiota intestinal (HOWARTH, 2009).

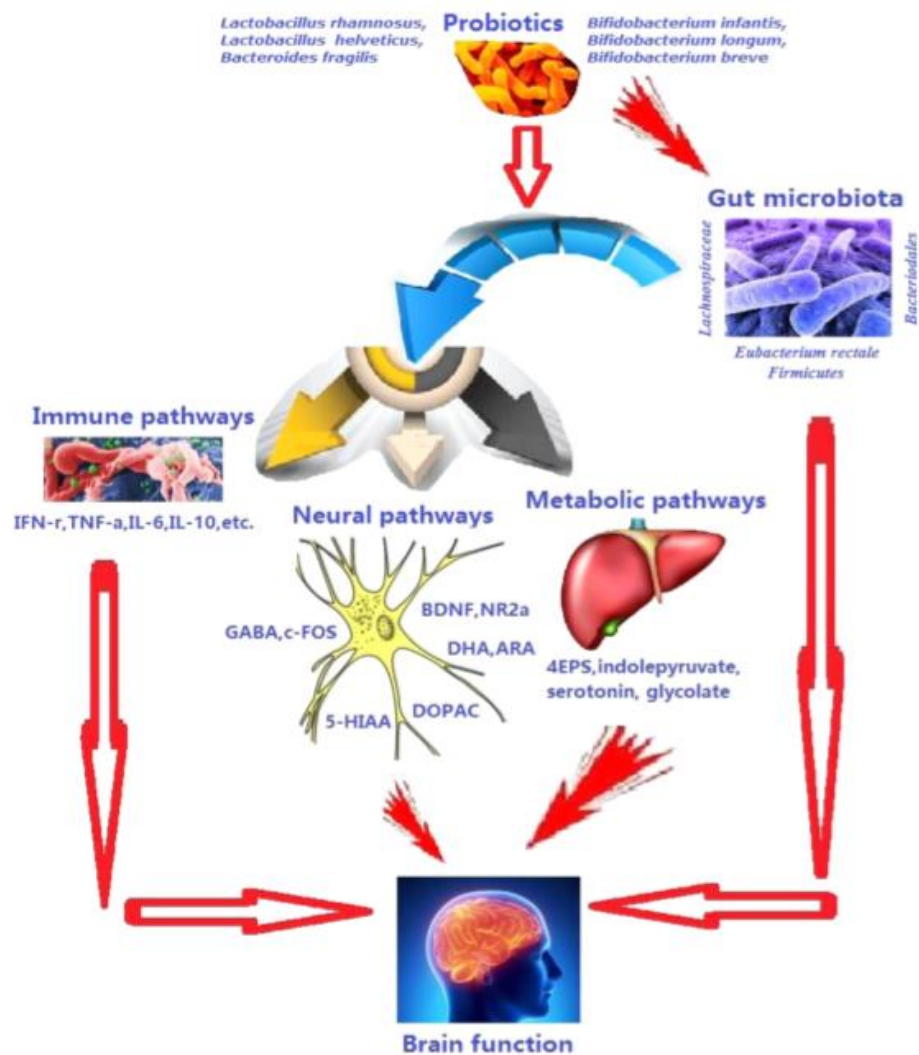
Segundo Dos Santos (2011), a maior parte dos microrganismos probióticos são bactérias ácido lácticas, gram-positivas, geralmente catalase-negativas, que crescem em condições de baixíssimas concentrações de oxigênio. Dessa forma, os probióticos incluem espécies ácido-láticas dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Sporolactobacillus* e *Streptococcus*; espécies não ácido lácticas, tais como, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* e *Propionibacterium freudenreichii*; e das leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii*.

As aplicações benéficas não só compreendem o intestino, mas alcançam todo o eixo intestino-cérebro. Os pesquisadores intitulam esses probióticos de psicobióticos para enfatizar sua capacidade de melhorar o comportamento e a mente. Em ambas as pesquisas (clínica e animal), mostrou-se que a suplementação com psicobióticos aliviou os sintomas de depressão, conseguindo, até mesmo, efeitos similares às terapias antidepressivas tradicionais. Em estudos, os tratamentos psicobióticos atenuaram os sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes e melhoraram a cognição e o metabolismo. Pesquisas com animais indicaram que os efeitos antidepressivos dos psicobióticos estão intimamente relacionados com a regulação do eixo microbiota-intestino-cérebro. Os psicobióticos que foram relatados pertencem principalmente a bactérias do ácido láctico, tais como cepas especiais de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium bifidum* (LIANG, 2018).

Ainda que exista uma complexa relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais, é possível melhorar a depressão e a ansiedade por meio da modulação de probióticos. O tratamento com probióticos altera a composição da microbiota intestinal e envolve múltiplas vias de comunicação do eixo intestino-cérebro, como as vias mediadas pelo nervo vago [ácido amino-butírico (GABA), ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), Ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidônico (ARA), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Receptor de glutamato, ionotrópico, N-metil D-aspartato 2A (NR2a)], as vias de resposta imunitária [Interferon-gama (IFN-gama), Fator de necrose tumoral alpha (TNF-alpha), Interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10)] e as

vias mediadas por metabólitos [4-etilfenilsulfato (4EPS), indol piruvato, serotonina, glicolato] (LIU, 2015).

Figura 3. Mecanismos de modulação do eixo intestino-cérebro pelos probióticos.



Fonte: Liu (2015)

Figura 3: ácido amino-butírico (GABA), ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), Ácido 3,4-dihidroxiindolacético (DOPAC), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidônico (ARA), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Receptor de glutamato, ionotrópico, N-metil D-aspartato 2A (NR2a)], Interferon-gama (IFN-gama), Fator de necrose tumoral alpha (TNF-alpha), Interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), 4-etilfenilsulfato (4EPS), indol piruvato, serotonina, glicolato

4. Microbioma intestinal no desenvolvimento de processos depressivos e o uso de probióticos como tratamento

Pesquisas recentes têm demonstrado uma relação entre o microbioma intestinal e o surgimento de transtornos depressivos e de ansiedade, assim como o uso de probióticos como auxiliares no tratamento, aliviando os sintomas (Quadro 1).

No estudo realizado por Pinto-Sanchez, et al. (2017), 44 pacientes adultos com Síndrome do Intestino Irritável (SII), diarreia ou padrão de fezes mistas e leve a moderada ansiedade e/ou depressão, foram divididos em dois grupos. O grupo (n=22) que recebeu o probiótico *Bifidobacterium longum* (BL) NCC3001, durante seis semanas, mostrou um decréscimo significativo nos padrões analisados de depressão e acréscimo no parâmetro qualidade de vida. Não houve efeito significativo do probiótico para ansiedade. Contudo, os exames de ressonância apresentaram uma diminuição das respostas a estímulos emocionais negativos em várias áreas do cérebro em comparação ao grupo placebo.

Da mesma forma, Slykerman, et al. (2017), conseguiram exibir resultados semelhantes no seu estudo com mulheres grávidas para avaliar o efeito do *Lactobacillus rhamnosus* HN001 sobre os sintomas pós-parto de depressão e ansiedade. O grupo de 193 mulheres que recebeu o probiótico apresentou redução dos sintomas de depressão e ansiedade no período pós-natal, atestando que o seu uso pode ser útil para prevenir ou tratar indícios de depressão e ansiedade.

Steenberg, et al. (2015), constataram em seu trabalho com 40 participantes saudáveis, divididos em 2 grupos, que a administração de um probiótico multi-espécies, durante quatro semanas, pode influenciar a reatividade cognitiva a mudanças normais e transitórias na tristeza. Os participantes, que ingeriram um sachê de 2g do probiótico com múltiplas cepas diariamente, reduziram a reação cognitiva geral, principalmente, atenuando os pensamentos repetitivos e agressivos, validando o uso do probiótico como estratégia preventiva contra a depressão.

A fim de analisar qual a melhor dosagem, Lorenzo-Zúñiga, et al. (2014) realizaram uma pesquisa acerca de uma nova formulação com várias cepas no beneficiamento da qualidade de vida e na melhoria dos sintomas de ansiedade em pacientes com SII. O estudo, cujo desenho continha três vertentes (um grupo com alta dose, um grupo com dose baixa e um grupo placebo), verificou que aqueles que

receberam tanto uma alta dose quanto uma dose baixa de probióticos tiveram um progresso expressivo na sua qualidade de vida, decrescendo os níveis de ansiedade. A pesquisa ressalta que os resultados positivos foram alcançados independente da dose, indicando um possível efeito platô, já atingido na dose mais baixa.

Nessa mesma linha de pensamento, Tran, et al. (2019), utilizaram em sua análise quatro combinações de probióticos de venda livre para avaliar as implicações sobre a saúde mental de universitários saudáveis, particularmente, ansiedade e fatores relacionados como preocupação, tristeza e pessimismo. O estudo também investigou a eficácia na relação entre o número de cepas de bactérias e a quantidade de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de organismos vivos dentro do probiótico. Como resultado, observou-se uma excelente melhoria no grau de ansiedade e nos fatores relacionados. Os probióticos com mais UFC foram mais efetivos do que os com diversidade de espécies. Concluiu-se também, que os probióticos podem ser uma ótima estratégia de prevenção contra ansiedade, porém, seu efeito redutor é mais visível naqueles com grau de ansiedade mais elevado.

Colica, et al. (2017), observaram em sua pesquisa a ligação entre microbiota, composição corporal e ansiedade. Eles testaram a formulação de um novo psicobiótico associado com dieta hipocalórica em 45 pacientes divididos em três grupos: grupo 1 (somente psicobiótico), grupo 2 (somente dieta) e grupo 3 (psicobiótico e dieta). Percebeu-se que nos três grupos ocorreram mudanças na composição corporal. Contudo, os grupos que tomaram o psicobiótico exibiram resultados significativamente melhores nos parâmetros de ansiedade do que aqueles que só fizeram uso de dieta, revelando assim, uma excelente abordagem para resolver problemas relacionados a distúrbios de comportamento e à obesidade.

A população idosa também está bem susceptível a apresentar transtornos mentais como ansiedade e depressão. Sendo assim, Östlund-Lagerström, et al. (2015) fizeram um estudo em 307 idosos com problemas no sistema digestivo para observar as consequências em administrar a cepa probiótica *Lactobacillus reuteri* sobre a saúde digestiva e no bem-estar dos idosos. Não houve nenhuma implicação expressiva sobre os sintomas do TGI, porém, os idosos com indigestão e dor abdominal mostraram uma diminuição da ansiedade na semana oito após o

tratamento com probióticos. O estudo abordou ainda a necessidade de realizar mais pesquisas com esse tipo de público.

Muito se fala da aplicação positiva do uso de probióticos associado com outros nutrientes como vitaminas e minerais. Jamilian, et al. (2018) e Ostadmohammadi, et al. (2019) fizeram estudos em 60 mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) administrando probióticos e selênio e probióticos com vitamina D por 12 semanas, respectivamente. Em ambos os casos, o objetivo era avaliar os parâmetros de saúde mental (estresse, ansiedade e depressão), biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo nessas mulheres. Os autores concluíram que tanto a administração de probiótico com selênio como com a vitamina D reduziram os níveis de ansiedade e estresse, melhoraram os biomarcadores de inflamação e o estresse oxidativo.

Acredita-se que a suplementação de selênio confere efeitos protetores contra o estresse oxidativo e a inflamação através da redução da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e da modulação das vias de sinalização celular. O probiótico pode afetar o status antioxidante e os perfis hormonais, aliviando a resistência à insulina e as propriedades anti-inflamatórias (JAMILIAN, 2018). Já para Ostadmohammadi (2019), o consumo de probióticos pode reduzir as citocinas inflamatórias, a peroxidação lipídica e o dano oxidativo via produção de ácidos graxos de cadeia curta no intestino e redução na geração de radicais peróxido de hidrogênio. Além disso, a vitamina D pode suprimir o fator de transcrição nuclear kappa-B e diminuir a produção de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias.

Por último, Romijn, et al. (2017) realizaram um estudo para observar se um probiótico contendo as cepas *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* atuavam de forma positiva sobre os sintomas de tristeza, estresse, ansiedade e depressão de 79 indivíduos, durante oito semanas. Não foi observada nenhuma evidência de que a formulação do probiótico fosse eficaz como recurso terapêutico para tratar desordens psiquiátricas. Cabe ressaltar que no estudo, os participantes apresentavam depressão leve, o que pode ter influenciado no resultado negativo.

Todavia, as análises exploratórias parecem mostrar um efeito modulador da vitamina D na resposta ao tratamento. No grupo de probióticos, participantes com altos níveis de vitamina D, no início da pesquisa, experimentaram melhora relevante em vários desfechos psicológicos ao longo do tempo do que aqueles com baixa de

vitamina D. Dados os efeitos modulatórios da vitamina D no sistema imunológico e seu papel no desenvolvimento e função das células imunes, é possível que o status de vitamina D do hospedeiro possa ter um efeito na relação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico: a baixa vitamina D pode limitar a resposta ao tratamento probiótico, uma vez que quaisquer alterações na composição do microbioma não seriam necessariamente traduzidas para o sistema imunológico (ROMIJN, 2017).

Quadro 1. Resumo dos estudos sobre probióticos, microbioma intestinal e depressão/ansiedade. Brasília-DF, 2019.

Autor / ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
Pinto-Sanchez, M. I. et al (2017).	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	44 adultos com SII e diarreia ou padrão de fezes mistas e leve a moderada ansiedade e/ou depressão. Finalizaram 38 pacientes. CANADÁ.	Avaliar os efeitos do <i>Bifidobacterium longum</i> (BL) NCC3001 na ansiedade e depressão em pacientes com SII, durante 6 semanas.	O grupo que recebeu o probiótico BL NCC3001 apresentou redução significativa e crescente durante as semanas nos escores de depressão e melhora na qualidade de vida, em relação ao grupo placebo. As análises do teste de ressonância magnética do grupo BL mostrou um decréscimo nas respostas a estímulos emocionais negativos em várias áreas do cérebro em comparação ao grupo placebo.
Slykerman, R.F. et al (2017).	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	423 mulheres gestantes entre a 14 ^a e 16 ^a semanas. Finalizaram 380 mulheres (193 -grupo HN001 e 187 – grupo placebo). NOVA ZELÂNDIA.	Avaliar o efeito do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001(dose = 6 x 10 ⁹ UFC), administrado na gravidez e no pós-parto, sobre os sintomas de depressão e ansiedade materna no período pós-natal.	As mães tratadas com probiótico HN001 apresentaram taxas de ansiedade e depressão significativamente menores do que as mães do grupo placebo no período pós-parto.
Steenbergen, L. et al (2015).	Estudo prospectivo, randomizado, triplo-cego, controlado por placebo, pré e pós-intervenção	40 participantes saudáveis (20 controles e 20 recebendo probióticos)	Testar um probiótico multi-espécie (dose = 2,5 x 10 ⁹ UFC/g) contendo: <i>Bifidobacterium</i> bi-W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 e <i>Lactobacillus lactis</i> (W19 e W58) na redução da reatividade cognitiva em indivíduos não deprimidos, por 4 semanas.	Os participantes, que receberam a intervenção com probiótico multi-espécies durante 4 semanas, mostraram uma redução considerável da reatividade cognitiva geral ao humor triste, explicada em grande parte pela diminuição da pensamentos repetitivos e de pensamentos agressivos, validando o uso do probiótico como estratégia preventiva contra a depressão.

<p>Lorenzo-Zúñiga, V. et al (2014).</p>	<p>Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo com três vertentes paralelas: uma dose alta ($1-3 \times 10^{10}$ UFC/cápsula), Uma dose baixa ($3-6 \times 10^9$ UFC/cápsula) em uma dose placebo, uma vez ao dia.</p>	<p>84 pacientes (53 mulheres e 31 homens entre 20-70 anos) com SII e diarreia</p>	<p>Verificar os efeitos das doses relacionadas com uma nova combinação de probióticos chamado I.31, contendo: <i>Lactobacillus plantarum</i> (CECT7484 e CECT7485) e <i>Pediococcus acidilactici</i> (CECT7483) e o efeito sobre a ansiedade e o alívio dos sintomas globais da SII nos pacientes, durante 6 semanas.</p>	<p>Tanto o grupo com alta dosagem quanto o com baixa dosagem mostraram melhoras expressivas na qualidade de vida e na ansiedade, indicando a existência de um potencial efeito platô, cujo resultado pode ser alcançado já na dose mais baixa.</p>
<p>Tran, N. et al (2019)</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego com controle de placebo com cinco condições: Cond. A = alta dose com muitas cepas (50×10^9 UFC e 18 cepas por dose), Cond. B = alta dose com poucas cepas (50×10^9 UFC e 10 cepas por dose), Cond. C = grupo controle (pílula de açúcar), Cond. D = Baixa dose com muitas cepas (15×10^9 UFC e 18 cepas por dose), Cond. E = baixa dose com poucas cepas (10×10^9 UFC e 10 cepas por dose).</p>	<p>86 estudantes universitários, saudáveis, com idade média de 18 a 31 anos. (a maioria mulheres). Finalizaram 68 estudantes.</p>	<p>Examinar os efeitos dos probióticos (vendidos normalmente) como um todo sobre a saúde psicológica, especialmente sobre a ansiedade e os fatores relacionados com controle da ansiedade, além de investigar a interação entre o número de cepas e a quantidade de colônias na efetividade do probióticos, durante 28 dias.</p>	<p>Os resultados concluíram que, como um todo, os probióticos podem reduzir consideravelmente a ansiedade e controlar os fatores que influenciam o seu aparecimento, como é o caso da preocupação, do pessimismo, da tristeza. O estudo ainda sugere que a determinação da eficácia dos probióticos pode estar na quantidade de UFC e não no montante de espécies. A combinação de espécies também parece ser um fator importante para a eficácia dos probióticos. O estudo indica, também, um possível efeito platô na dosagem em relação a melhora da ansiedade, e que tal melhora talvez seja mais notada em paciente com alto grau de ansiedade.</p>

<p>Colica, C. et al (2017).</p>	<p>Estudo prospectivo randomizado dividido em três grupos: grupo 1: psicobióticos suspensão oral, sem mudança na dieta; Grupo 2: tratamento com dieta hipocalórica, sem psicobióticos; Grupo 3: tratamento combinado de dieta hipocalórica e psicobióticos.</p>	<p>45 pacientes entre 20 e 75 anos. Finalizaram o estudo 30 pacientes, com idades entre 21 e 72 anos, com IMC entre 18,5 e 39,9 Kg/m², sem complicações metabólicas. ROMA, ITÁLIA.</p>	<p>Avaliar os efeitos de uma nova formulação psicobiótica sobre a composição corporal dos indivíduos e a modulação de ansiedade nos pacientes antes e pós-tratamento. Um sachê de 3g do psicobiótico continha: 1,5 x 10¹⁰ UFC (cada) de <i>Streptococcus thermophilus</i> (CNCM I-1630), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (CNCM I-1632 e I-1519); <i>Lactococcus lactis</i> (CNCM I-1631); <i>Lactobacillus acidophilus</i>; <i>Streptococcus thermophiles</i>; <i>Lactobacillus plantarum</i>; <i>Bifidobacterium lactis</i> (CNCM I-2494); <i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938).</p>	<p>Os resultados apurados mostraram mudanças na composição corporal dos três grupos. Contudo, os pacientes no grupo 1 e 3, que utilizaram o psicobiótico, apresentaram melhorias expressivas tanto na composição corporal (peso, IMC, CC) quanto no nível de ansiedade, no qual os pacientes que combinaram dieta e psicobiótico, deixaram de ser ansiosos.</p>
<p>Östlund-Lagerström, L. et al (2015).</p>	<p>Estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<p>307 idosos com idade superior a 65 anos. finalizaram o estudo 249 idosos. SUÉCIA.</p>	<p>Investigar a saúde digestiva depois da suplementação de 2 sachês de 1g do probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (1x10⁸ UFC/sachê) por dia, durante o período de três meses. Em seguida, avaliar se o impacto da alteração na saúde digestiva melhorou a percepção de bem-estar dos idosos, reduzindo os níveis de depressão, ansiedade e estresse.</p>	<p>Não foram observadas alterações na saúde digestiva dos participantes. Também não houve resultados relevantes quanto aos níveis de depressão. Entretanto, os idosos, que sofriam de indigestão e dores abdominais e usaram probiótico, sentiram melhoras no nível de ansiedade, enquanto o nível de estresse decresceu modestamente nas últimas semanas de estudo.</p>

<p>Jamilian, M. et al (2018).</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo</p>	<p>60 mulheres entre 18-40 anos, com SOP, durante 12 semanas. IRÃ.</p>	<p>Avaliar o efeito da coadministração de 8×10^9 UFC/dia de probiótico contendo: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus reuteri</i>, <i>Lactobacillus fermentum</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC/g cada) e $200 \mu\text{g}/\text{dia}$ de selênio em parâmetros de saúde mental (depressão, ansiedade e estresse), biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.</p>	<p>O estudo apresentou resultados positivos em comparação como grupo placebo, traduzidos em melhoras significativas nas condições de depressão, ansiedade e estresse, no perfil hormonal (redução da testosterona), além de atenuar inflamação (redução do PCR) e estresse oxidativo (redução de EROS) por meio de produção de antioxidantes e quelação de íons metais.</p>
<p>Ostadmohammadi, V. et al (2019).</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo</p>	<p>60 mulheres entre 18-40 anos, com SOP, durante 12 semanas. IRÃ.</p>	<p>Determinar o impacto na suplementação conjunta de 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas em conjunto com 8×10^9 UFC/ dia de probiótico contendo: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Lactobacillus reuteri</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i> (2×10^9 UFC/g cada) por 12 semanas sobre parâmetros de saúde mental (depressão, ansiedade e estresse), biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.</p>	<p>O Estudo mostrou um efeito benéfico sobre os parâmetros da saúde mental, reduzindo os índices de depressão, ansiedade e estresse. Ainda sugere que a combinação da vitamina D e probióticos possui um efeito sinérgico sobre perfil hormonal, inflamação e estresse oxidativo, diminuindo a produção de citocinas pro-inflamatórias.</p>

<p>Romijn, A. R. et al (2017).</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo</p>	<p>79 pessoas (> 16 anos) que não tomavam medicamentos psicotrópicos, durante 8 semanas. Terminaram 69 indivíduos. NOVA ZELÂNDIA.</p>	<p>Investigar se uma preparação probiótica contendo <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 (CNCM I-1722) e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (CNCM I-3470) - 3 x 10⁹ UFC /1,5g sachê – melhora humor, ansiedade, estresse em pessoas levemente deprimidas. Além de testar se a presença de sintomas da SII e níveis de citocinas pro-inflamatórias, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e outro marcadores podem prever ou impactar a resposta ao tratamento. Duração 8 semanas.</p>	<p>O Estudo não encontrou resultados positivos da eficácia da formulação do probiótico sobre a melhora do humor, ansiedade e estresse. Também não achou evidências sobre os marcadores inflamatórios. Foi detectado, apesar de não ter sido objeto do estudo, que aqueles indivíduos com níveis mais altos de vitamina D e que ingeriram o probiótico apresentaram melhoras no perfil psicológico.</p>
------------------------------------	--	--	--	--

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se, por meio do estudo apresentado, que o microbioma intestinal interfere no estado de humor, podendo ser uma estratégia interessante para auxiliar o tratamento de transtornos depressivos e ansiedade.

A formação do microbioma intestinal começa desde o nascimento e ao longo da vida vai se alterando, de acordo com os hábitos alimentares e o estilo de vida. A microbiota desempenha um papel importante na saúde e no desenvolvimento de doenças, sendo, por vezes, referenciada como o “órgão esquecido”. O eixo cérebro-intestino tem sido muito estudado e já se sabe que os microrganismos residentes no TGI influenciam o funcionamento do cérebro direta e indiretamente, podendo ocasionar transtornos mentais como ansiedade e depressão.

Atualmente, a depressão é uma das doenças mais incapacitantes e sua abrangência é mundial. O uso de probióticos, mais especificamente, os psicobióticos começa a despontar como uma possibilidade de tratamento auxiliar, juntamente com medicamentos antidepressivos. Estudos demonstram que as influências nutricionais sobre a depressão são subestimadas e que algumas cepas de bactérias probióticas podem corrigir os fatores biológicos não evidentes associados à depressão, como os biomarcadores inflamatórios, o estresse oxidativo, a produção de neurotransmissores, entre outros.

Apesar de obterem resultados positivos, mostrando que probióticos podem influenciar na redução de sintomas de distúrbios mentais, a maioria dos estudos são realizados em animais. As pesquisas em humanos ainda são incipientes e apresentam uma série de limitações, entre as quais: número da amostra, adesão ao estudo, controle do ambiente, características da amostra quanto ao gênero, a etnia, a idade e a composição corporal. Tais limitações prejudicam os desfechos e as conclusões da análise.

As dúvidas sobre o assunto recaem sobre vários aspectos: quais as melhores cepas de bactérias? Qual a dose correta? É melhor um probiótico com uma espécie ou multi-espécies? Qual o tempo de tratamento? Deve haver algum tipo de suplementação conjunta com vitaminas e minerais? Essas perguntas devem ser analisadas por meio de estudos em humanos para melhor atender as necessidades intrínsecas do nosso organismo.

Contudo, de acordo com a pesquisa, chegou-se a algumas recomendações de linhas gerais para o uso de probióticos:

- escolher probióticos que contenham quatro ou mais tipos de cepas de microrganismos;
- escolher aqueles que contenham cepas com *lactobacillus* e *bifidobacterium*;
- utilizar um prebiótico em associação ao probiótico, ou realizar uma alimentação saudável rica em fibras com vegetais folhosos escuros, legumes, frutas, aveia, linhaça;
- não utilizar por tempo muito prolongado o mesmo probiótico. Máximo dois meses;
- dar um intervalo entre o uso do probiótico de pelo menos um mês.

O presente estudo mostrou que há evidências positivas sobre o uso de probióticos no tratamento de processos depressivos, porém ainda escassas devido ao número limitado de estudos clínicos em humanos, conseqüentemente, os resultados ainda são controversos, dificultando a formulação de recomendações a serem adotadas na prática profissional. Diante do exposto, estudos futuros devem ser encorajados.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. B.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C. da S.; CHEIB, V. B. P. Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v.24, n.1, p.58-65, 2009.
- APA - American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)**. 5a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- CARDOSO, L. R. D. Psicoterapias comportamentais no tratamento da depressão. *Psicologia Argumento*, v. 29, n. 67, nov. 2017
- CLEMENTE, J. C., URSELL, L. K., PARFREY, L. W., KNIGHT, R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1258-1270, 2012.
- COLICA, C.; AVOLIO, E.; BOLLERO, P.; COSTA DE MIRANDA, R.; FERRARO, S.; SINIBALDI SALIMEI, P.; ... & DI RENZO, L. Evidences of a new psychobiotic formulation on body composition and anxiety. *Mediators of inflammation*, v. 2017, 2017.
- CONRADO, B. Á.; SOUZA, S. A. de; MALLET, A. C. T.; SOUZA, E. B. de; NEVES, A. dos S.; SARON, M. L. G. Disbiose intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *Cadernos UniFOA*, Volta Redonda, n. 36, p. 71-78, abr. 2018.
- CRESCI, G. A.; BAWDEN, E. Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 30, n. 6, p. 734-746, 2015.
- DINAN, T. G.; STILLING, R. M., STANTON, C., & CRYAN, J. F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of psychiatric research*, v. 63, p. 1-9, 2015.
- DOS SANTOS, T. T.; VARAVALLO, M. A. A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista científica do ITPAC*, v. 4, n. 1, p. 40-49, 2011.
- GALHARDO, V. A. C.; MARIOSIA, M. A. S.; TAKATA, J. P. I. Depressão e perfis sociodemográfico e clínico de idosos institucionalizados sem déficit cognitivo. *Rev Med. Minas Gerais*, v. 20, n. 1, p. 16-21, 2010.
- GALLAND, L. The gut microbiome and the brain. *Journal of medicinal food*, v. 17, n. 12, p. 1261-1272, 2014.
- GORKIEWICZ, G.; MOSCHEN, A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv*, v. 472, n. 1, p. 159-172, 2018.
- GROCHOWSKA, M.; WOJNAR, M.; RADKOWSKI, M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiol. Exp*, v. 78, p. 69-81, 2018.

GUARNER, F. et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation**, 2017.

JAMILIAN, M.; MANSURY, S.; BAHMANI, F.; HEIDAR, Z.; AMIRANI, E.; ... & ASEMI, Z. The effects of probiotics and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of ovarian research**, v. 11, n. 1, p.80, 2018.

LACH, G.; SCHELLEKENS, H., DINAN, T. G., & CRYAN, J. F. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 36-59, 2018.

LAZAR, V. "Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Triologue in Diabetes and Obesity." **Frontiers in nutrition** vol. 6 21. 13 Mar. 2019, doi:10.3389/fnut.2019.00021

LIANG, S.L.; WU, X.; HU, X.; WANG, T.; JIN, F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1592, 2018.

LIU, X.; CAO, S.; ZHANG, X. Modulation of gut microbiota–brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 63, n. 36, p. 7885-7895, 2015.

LORENZO-ZÚÑIGA, V.; LLOP, E.; SUÁREZ, C.; ÁLVAREZ, B.; ABREU, L.; ESPSDALER, J.; ...& SERRA, J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 26, p.8709, 2014.

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 3, p. 926-938, 2015.

MOHAJERI, M. H.; LA FATA, G.; STEINERT, R. E.; WEBER, P. Relationship between the gut microbiome and brain function. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 7, p. 481-496, 2018.

O'MAHONY, S. M.; CLARKE, G.; BORRE, Y.E.; DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural brain research**, v. 277, p. 32-48, 2015.

OPAS/OMS. *Folha informativa – depressão*. Disponível em www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=822. Acesso em 24 set. 2018.

OSTADMOHAMMADI, V.; JAMILIAN, M.; BAHMANI, F.; ...& ASEMI, Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of ovarian research**, v. 12, n. 1, p. 5, 2019.

ÖSTLUND-LAGERSTRÖM, L.; KIHLOGREN, A.; REPSILBER, D.; BJÖRKSTÉN, B.; BRUMMER, R. J.; ...& SCHOULTZ, I. probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Nutrition journal**, v. 15, n. 1, p. 80, 2015.

PINTO-SANCHEZ, M.I.; HALL, G.B.; GHAJAR, K.; NARDELLI, A.; BOLINO, C.; LAU, J.T.; ... & TRAYNOR, J. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, v.153, n.2, p.448-459. e8, 2017.

ROMIJN, A. R.; RUCKLIDGE, J. J.; KUIJER, R. G.; & FRAMPTON, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 51, n.8, p. 810 - 821, 2017.

SINGH, R. K.; CHANG, H. W.; YAN, D.; LEE, K. M.; UCMAK, D.; WONG, K.; BHUTANI, T. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of translational medicine**, v. 15, n. 1, p. 73, 2017.

SLYKERMAN, R.F.; HOOD, F.; WICKENS, K.; THOMPSON, J.M.D.; BARTHOW, C.; MURPHY, R.; ... & STANLEY, T. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. **EBioMedicine**, v. 24, p.159-165, 2017.

STEENBERGEN, L.; SELLARO, R.; VAN HEMERT, S.; BOSCH, J. A; & COLZATO, L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. **Brain, behavior and immunity**, v. 48, p. 258-264, 2015.

TRAN, N.; ZHEBRAK, M.; YACOUB, C.; PELLETIER, J.; ... & HAWLEY, D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. **Journal of affective disorders**, 2019.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probiotics: an update. **Jornal de Pediatria** (Versão em português), v. 91, n. 1, p. 6-21, 2015.

ZALAR, B.; HASLBERGER, A.; PETERLIN, B. The role of microbiota in depression - a brief review. **Psychiatria Danubina**, v. 30, n. 2, p. 136-141, 2018.

ZORZO, R. A. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. **International Journal of Nutrology**, a.10, n.1, p. 298 S - 305 S, março 2017 – Suplemento.