



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

**IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL E MODIFICAÇÃO DO PADRÃO
ALIMENTAR NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Marcus Vinicius Alves Paiva Aleixo e Mark Prado Yamamoto
Professor Orientador: Camila Melo Araujo de Moura e Lima

Brasília, 2020.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é conhecida por ter funções essenciais para a saúde e bem estar do indivíduo, ela atua em diversas atividades fisiológicas e bioquímicas como, por exemplo, no desenvolvimento e funcionalidade do sistema imune, na regulação da motilidade intestinal, na homeostase da barreira intestinal e absorção de nutrientes (FOSTER; NEUFELD, 2019; CRYAN; DINAN, 2012).

Desde a década de 1960 têm se discutido sobre a possibilidade da dieta ter influência sobre a microbiota intestinal, a forma como os mais variados alimentos podem alterar a composição das bactérias que abrigam o intestino, bem como também, o uso de prebióticos e probióticos como forma de auxílio da melhora da saúde (HEMARAJATA; VERSALOVIC, 2013).

A microbiota intestinal também pode desempenhar uma atividade importante na função e no comportamento cerebral através do eixo intestino- cérebro, onde ocorre em uma comunicação entre os micróbios intestinais que se comunicam com o cérebro. Em modelos animais demonstraram melhora no comportamento após o fornecimento de probióticos, em comparação aos animais que também consumiram, porém, estavam vagotomizados (CRYAN; DINAN, 2012; BRAVO *et al*, 2011).

A intervenção através de uma dieta adequada, bem como adotar hábitos de vida saudáveis, pode diminuir a incidência ou auxiliar no tratamento de depressão. Em uma revisão sistemática e metanálise recentes, incluindo resultados de 13 estudos observacionais, concluíram que uma dieta saudável está significativamente associada a chances reduzidas de depressão (DASH *et al*, 2015).

A depressão é uma doença crônica não transmissível (DCNT), que acomete cada vez mais pessoas no mundo, caracterizada por sintomas de tristeza profunda, cansaço excessivo, perda de interesse em atividades simples do dia a dia, e também em atividades que exijam maior capacidade, como trabalhar, estudar e realizar atividades físicas. Em casos mais graves a depressão pode levar ao suicídio. Estima-se que mais de 322 milhões de pessoas tenham depressão, correspondendo aproximadamente 4,4% da população mundial até o ano de 2015 (WHO, 2017).

A ansiedade é um estado emocional onde a pessoa se encontra em um período de medo, tensão, excesso de preocupação e desconforto. O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um transtorno caracterizado por acentuada ansiedade e

preocupação, e de maneira crônica, estes sintomas comprometem a qualidade de vida e outras áreas da capacidade funcional do indivíduo (MONDIN *et al*, 2013; TOMASI *et al*, 2019).

O Brasil é o país com o maior número de pessoas ansiosas do mundo, ao todo 18,3 milhões (9,3% da população). Transtornos relacionados à ansiedade associam-se às alterações fisiológicas, à atividade de sistemas neurobiológicos de defesa e resposta ao estresse, assim repercutindo diretamente na imunidade e outras funções metabólicas (WHO, 2017; FURTADO *et al*, 2018).

Diante do que foi apresentado, este estudo tem como objetivo avaliar a importância da microbiota intestinal e modificações no padrão alimentar no tratamento de ansiedade e depressão.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, acerca do tema a importância da microbiota intestinal no tratamento de ansiedade e depressão. Foram realizadas pesquisas de publicações entre os anos de 2011 e 2020 em artigos científicos.

As bases científicas pesquisadas foram: PubMed e *Google Acadêmico*. Foram utilizados os seguintes termos em inglês e português: microbiota intestinal (*gut microbiota*), depressão (*depression*), ansiedade (*anxiety*), probióticos (*probiotics*), prebióticos (*prebiotics*). Os artigos deveriam ter ao menos um destes descritores selecionados de acordo com o registro de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), aplicando o operador booleano “AND”.

Seguimos a seguinte linha de pesquisa: foram utilizados os termos “probióticos e depressão”, “probióticos e ansiedade”, “prebióticos e depressão”, “prebióticos e ansiedade”, “microbiota intestinal e ansiedade” e “microbiota intestinal e depressão”. Foram encontrados no total 473 artigos, em seguida, foram aplicados os filtros de estudos clínicos randomizados, textos publicados entre 2011 e 2020, estudos experimentais e estudos em humanos.

Após este processo de refinamento da busca, foram encontrados um total de 50 artigos, e após a exclusão de artigos repetidos que não atendiam ao tema proposto e que apresentaram conflito de interesse, restaram 12 artigos que estão relacionados à atuação de probióticos, prebióticos e modificações no padrão alimentar na microbiota intestinal, e seu impacto no eixo intestino-cérebro e a relação com os distúrbios de ansiedade e depressão.

REVISÃO DE LITERATURA

Composição da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é o termo usado para se referir a toda população microbiana no trato gastrointestinal, enquanto microbioma refere-se a uma comunidade estável de microrganismos de um ecossistema. O ser humano, em média, possui 100 trilhões de micróbios no intestino, o que é 10 vezes mais do que as células do corpo humano e mais de 9 milhões de genes associados (KHANNA; TOSH, 2014; LI *et al*, 2014).

A extração de DNA e sequenciamento de 16s RNA se tornaram técnicas mais utilizadas para identificar a quantidade e diversidade do microbioma humano. Os filos bacterianos, principalmente localizadas no íleo distal e no cólon, predominantes no intestino são Bacteroidetes e Firmicutes, seguidos de Actinobacterias, Proteobacterias, Fusobacterias e Archeas, com um maior destaque para os filos Firmicutes e Bacteroidetes que representam 90% da microbiota intestinal. As relações da microbiota intestinal compreendem principalmente associações inversas com os Bacteroides, que variam de dominantes em alguns indivíduos a uma minoria em outros que carregavam uma maior diversidade de Firmicutes (RINNINELLA *et al*, 2019; HUTTENHOWER *et al*, 2012).

A composição das bactérias intestinais, pode ser modulada através da mudança da alimentação, atividade física, uso de medicamentos, intolerância alimentar, obesidade e entre outros. Sabe-se que após o nascimento até a fase adulta a composição e a atividade da microbiota torna-se mais complexa, em idosos por exemplo, a vulnerabilidade da microbiota é caracterizada por um processo inflamatório que está sujeita à mudanças de digestão, absorção e da imunidade (FLINT *et al*, 2014; CLAESSION *et al*, 2011).

Diante disto, podemos observar que a microbiota está suscetível a alterações por diversos fatores, sejam ambientais ou genéticos. A disbiose relaciona-se a condições de mudanças na composição e função bacteriana e que excedem a capacidade de resistência deste ambiente. Definir exatamente a disbiose é um desafio dada a complexidade do microbioma humano e a individualidade entre os indivíduos,

há de se levar em conta também o local onde se vive, idade, gênero e hábitos alimentares. A partir de estudos em *in vivo* tanto em animais quanto em humanos, a disbiose está associada ao crescimento de patobiontes, que estão presentes em menores quantidades, porém, em perturbações no ecossistema intestinal, pode ocorrer a proliferação destas bactérias com um potencial patogênico. Há também a perda parcial ou de comensais que poderiam combater a proliferação desses patógenos e a restauração destas bactérias pode reverter fatores disbióticos. Além disso pode ocorrer a perda de diversidade que tem sido relacionada a dietas inadequadas e doenças inflamatórias intestinais (LEVY *et al*, 2017).

Rothschild e colaboradores (2018), concluíram após analisarem a microbiota de 1046 indivíduos saudáveis de diferentes etnias, que, apesar de existirem semelhanças genéticas na composição do microbioma dos hospedeiros com seus antecessores familiares, essa quantidade não é significativa quando comparado por exemplo, com pessoas que não estão geneticamente relacionadas, mas que convivem juntos em uma família, o que evidencia a interferência de fatores exógenos como mais importantes na composição da microbiota.

Modificação devido aos padrões alimentares

O padrão alimentar tem influência direta na composição da microbiota. Um estudo concluiu que a mudança na alimentação resulta em uma rápida modificação fenotípica e que os resultados decorrentes dessa alteração se permanecem, isso sugere que as modificações alimentares ao longo prazo podem ter efeitos significativos e duradouros na saúde da microbiota (DASH *et al*, 2015).

Estudos revelaram que em dietas ocidentais (rica em proteína e gordura animal, baixa em fibras) resultou em uma diminuição das bactérias totais e nas espécies benéficas de *Bifidobacterium* e *Eubacterium*, ao contrário da dieta ocidental, a dieta do mediterrâneo é considerada padrão ouro, por tem em sua composição uma quantidade maior de fibras, ácido graxo monoinsaturado e poliinsaturado e a ingestão de carboidrato de baixo índice glicêmico, outros estudos associados com a dieta do mediterrâneo verificaram uma melhora na obesidade, perfil lipídico e inflamação,

sendo associada, pelo o aumento dessas espécies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Prevotella* (SINGH *et al*, 2017).

Stahl e colaboradores (2014), realizaram um programa de treinamento de práticas alimentares saudáveis com 122 participantes acima de 50 anos que apresentam pontuações acima de 11 na Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D), ao final do estudo, quem participou do treinamento dietético obtiveram uma melhora de 40% a 50% nos sintomas depressivos e as melhorias foram sustentadas por 2 anos após o tratamento.

A mudança do paladar, percepção dos alimentos açucarados e gordurosos e modificação do padrão alimentar está amplamente associado com o nível de estresse e depressão. Em um estudo de metanálise verificou que dietas de alta qualidade estavam associadas a menor incidência de depressão, entretanto no mesmo estudo observou que dietas de baixa qualidade não estavam sendo associadas com o aumento do risco de depressão, todavia em outro estudo, verificou que em dietas com alta densidade de nutriente, ricas em fibras, baixa em gordura saturada e trans poderia estar associada com risco reduzido para a depressão (BEAR *et al*, 2020).

Eixo intestino-cérebro

O eixo intestino-cérebro e como as bactérias intestinais podem ter influência no cérebro. Esta comunicação está envolvida em atividades que fazem a mediação de efeitos fisiológicos na alteração no TGI, no cérebro e reflete no comportamento. Sugere-se que esta interação bidirecional com o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Entérico (SNE). Diante disso, este eixo é representado por ligações de sistemas neurais, imunes, endócrinos que podem impactar no humor (LACH *et al*, 2018; PETRA *et al*, 2015; CARABOTTI *et al*, 2015).

O nervo vago é um dos principais canais de interação entre intestino e cérebro, tendo a capacidade de enviar informações do intestino para o cérebro através de fibras aferentes que representam de 80 a 90% de todas as fibras, e fibras eferentes que correspondem de 10 a 20% (direção cérebro para o intestino) (BREIT *et al*, 2018).

Responsável pelo sistema neuroendócrino, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) ordena vários processos no organismo em resposta ao estresse psicológico e

físicos, e distúrbios causados pela hiperativação do eixo HPA em pacientes que possuam alguma desordem psicológica. Este eixo é responsável pela regulação de cortisol, e, quando há um estímulo exacerbado deste hormônio, pode ativar maior quantidade de células imunes, que por sua vez, altera a permeabilidade da barreira intestinal, afetando a composição da microbiota. Além disso, disbiose e translocação bacteriana podem favorecer um estado inflamatório de baixo grau que seria observado em ambos os pacientes deprimidos ou com síndrome do intestino irritável (SII) (FARZI *et al*, 2018; PETSCHOW, B. *et al*, 2013).

O Sistema Nervoso Autônomo (que compreende os sistemas simpático, parassimpático e SNE) através de sinapses presentes na microbiota intestinal, as bactérias intestinais têm capacidade de se comunicar por metabólitos neuromoduladores: precursores e metabólitos de triptofano, 5-hidroxitriptamina, Serotonina (5-HT), GABA e catecolaminas, e também podem estar relacionadas a produção destes metabólitos. Por exemplo: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na produção de GABA; *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* e *Candida* estão correlacionados a produção de serotonina. Existem evidências corroborando que os metabólitos produzidos através do metabolismo bacteriano dos neurotransmissores estejam associados com o fortalecimento da barreira intestinal e controle da inflamação do intestino (CRYAN *et al*, 2019; LYTE, 2011; KIM *et al*, 2018).

Dentre estes metabólitos bacterianos com função neuroativa ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), são produzidos a partir da fermentação de fibras, que servem como substrato para os colonócitos. Destaca-se o butirato, que tem mostrado um potencial efeito na melhora permeabilidade tanto da barreira intestinal quanto da barreira hematoencefálica (BBB), que pode ser permeabilizada pela ação de citocinas pró- inflamatórias. O butirato também está relacionado a um aumento da neuroplasticidade aumentando a expressão de BDNF, diminuindo a expressão de fatores pró- inflamatórios (TORIBIO-MATEAS, 2018).

A maior quantidade de triptofano disponível é metabolizado pela via da quinurenina, onde são formados ácidos quinurênico (KYNA) e quinolínico (QUIN), sendo antagonistas em suas ações. É importante que haja um equilíbrio destes ácidos pois, uma produção de KYNA pode exercer função neuroprotetor, mas o QUIN possui

fator neurotóxico quando presente em quantidades elevadas. Em situações de disbiose, a microbiota intestinal estar suscetível há uma hiperativação das enzimas indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e triptofano-2,3-dioxigenase (TDO), presentes na via da quinurenina, metabolizando ainda mais triptofano, por conseguinte, diminuindo a síntese de serotonina, que está relacionada há efeitos benéficos de forma geral no eixo intestino- cérebro. Haverá então uma maior quantidade quinureninas circulantes no cérebro, podendo gerar repercussões negativas na cognição e comportamento do hospedeiro (O'MAHONY, *et al.* 2015).

No que tange a alterações da microbiota intestinal em processos depressivos, um estudo de coorte na Bélgica, microbiota em indivíduos de um estudo de coorte na Bélgica, correlacionando diversidade da microbiota, questionário de Qualidade de Vida (QV) e depressão. Uma menor abundância dos gêneros *Dialister* e *Coprococcus*, além de abrigar menor carga microbiana e prevaleceram em indivíduos com menor qualidade de vida ou depressão. Além disso, observou-se a capacidade potencial do microbioma intestinal de sintetizar o ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC), um metabólito da dopamina ligado positivamente à QV (VALLES-COLOMER *et al.*, 2019).

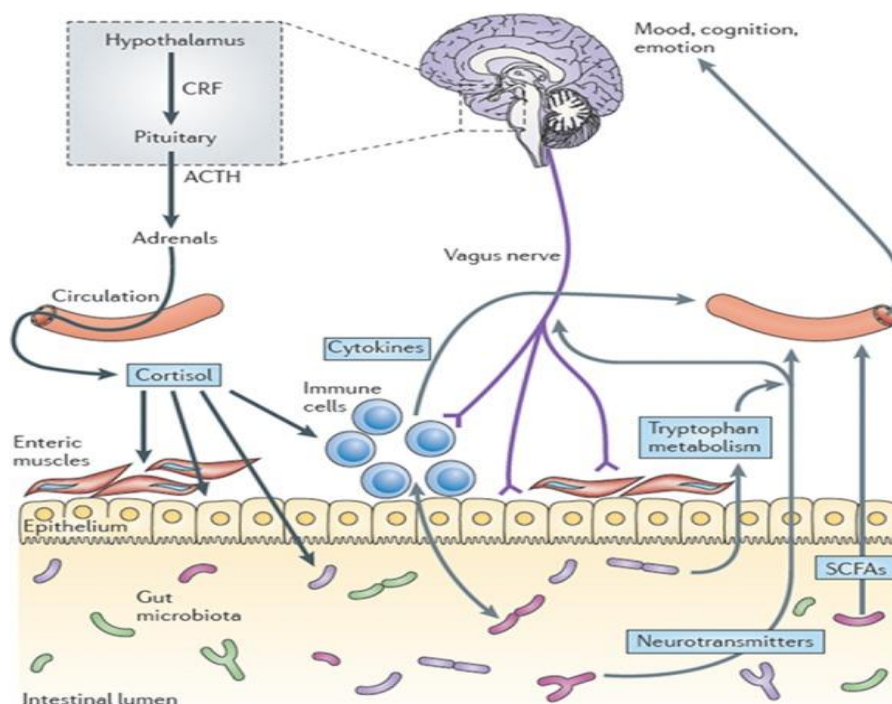


Figura 1. Eixo da glândula hipotalâmica hipófise-adrenal (HPA axis); Fator liberador de corticotropina (CRF); Ácidos graxos de cadeia curta (SCFA); hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Fonte: PETSCHOW, B. *et al.* (2013)

Probióticos e prebióticos e efeitos no tratamento de ansiedade e depressão

Em conceito recente apresentado por *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* (2017) de probióticos são definidos como: “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”; para prebióticos: “um substrato que é utilizado seletivamente pelos microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde”; e simbióticos: “produtos que contêm probióticos e prebióticos, com benefícios conferidos à saúde”. Segundo Liu *et al.* (2015), probióticos administração de microorganismos vivos devem sobreviver a passagem do trato gastrointestinal e possuir característica não patogênica. Os prebióticos também são definidos por substâncias alimentares não-digeríveis que no processo de fermentação anaeróbica das bactérias intestinais, trazem benefícios para o indivíduo através dos metabólitos.

De acordo com a Resolução nº 656, de 15 de Junho de 2020 do Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) quanto à prescrição de suplementos alimentares, onde estão incluídos probióticos e prebióticos, poderão ser prescritos produtos acabados, industrializados ou seus equivalentes manipulados e outros produtos não acabados passíveis de manipulação, isentos de prescrição médica. Sempre considerando aspectos clínicos, biopsicossociais e incluindo em um contexto com o restante da dieta, como em todos suplementos nutricionais devem ser utilizados. A prescrição de probióticos, deve ser em Unidades Formadoras de Colônias (UFC).

Estudos envolvendo o uso de probióticos e prebióticos têm demonstrado de forma geral, que pacientes com depressão e ansiedade ou sintomas relacionados a estes distúrbios neurológicos, apresentam melhora ao fim dos testes, surgindo como possíveis componentes adjuvantes no tratamento destas desordens neurológicas de quem é submetido ao uso de determinadas cepas, prebióticos ou ambos (**Quadro 1**).

Quadro 1. Resumo dos estudos sobre probióticos e prebióticos com efeitos na microbiota intestinal e depressão ou ansiedade. Brasília, 2020.

Autor / ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
Borsh, J. <i>et al.</i> (2015).	Estudo triplo-cego, randomizado.	40 participantes adultos, jovens e saudáveis.	Testar se um probiótico multiespécie contendo a bactéria <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 e <i>Lactococcus lactis</i> W19 podem reduzir a reatividade cognitiva em pessoas não depressivas. Durante 4 semanas.	Aos que fizeram a ingestão da fórmula probiótica demonstraram uma menor reatividade cognitiva ao humor negativo comparado com o placebo, o que sugere que a ingestão de probióticos podem reduzir pensamentos negativos associado ao humor triste.
Akkasheh, G. <i>et al.</i> (2016).	Estudo randomizado, duplo-cego.	40 participantes, de 20 a 55 anos.	Verificar possíveis efeitos positivos da suplementação de um probiótico contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^9 CFU/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2×10^9 CFU/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC/g), nos sintomas de depressão e marcadores bioquímicos. Estes pacientes possuíam TDM.	Pacientes que receberam suplementação de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> tiveram efeitos benéficos no escore do método BDI.

<p>Hadi, A. <i>et al.</i> (2019).</p>	<p>Estudo randomizado, duplo cego.</p>	<p>60 participantes com sobrepeso ou obesidade do Hospital Shahid Sadoughi em Isfahan no Irã.</p>	<p>Avaliar a resposta clínica e metabólica com a suplementação de simbiótico em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Simbiótico: 500mg de <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC / g cada) mais 0,8 g de inulina, durante 8 semanas.</p>	<p>Os pacientes suplementados com o simbiótico resultaram em uma melhora significativa no estresse, ansiedade e depressão, outros resultados mostraram níveis reduzidos e significativos no TG, CT, LDL-C e peso corporal.</p>
<p>Pinto-Sanchez, M. I. <i>et al.</i> (2017).</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego.</p>	<p>44 participantes adultos com SII e também sintomas com diarreias e fezes mistas.</p>	<p>Avaliar os efeitos do probiótico <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 em pacientes diagnosticados com SII que apresentam sintomas de ansiedade leve ou moderada e/ou depressão, em um período de 10 semanas</p>	<p>Pacientes que receberam <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 apresentou, na semana 6, diminuição nos escores de depressão, mas não reduziu sintomas ansiosos, e, ao fim da 10ª semana, apresentaram pontuações nos questionários de depressão reduzidos em comparação ao grupo placebo.</p>

Kim, CS. <i>et al.</i> (2020).	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego.	63 idosos saudáveis com mais de 65 anos.	Determinar os efeitos do <i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 e <i>Bifidobacterium longum</i> BORI (dose= 1 x 10 ⁹ UFC/d) na cognição e saúde mental de idosos em tratamento com duração de 12 semanas, com um período de 2 semanas antecedentes ao estudo sem o uso de suplementos alimentares, incluindo probióticos.	O grupo controle apresentou melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse comparado ao grupo placebo. Redução das bactérias <i>Eubacterium</i> , <i>Allisonella</i> , Clostridiales e <i>Prevotellaceae</i> , que estão relacionadas à inflamação. Observou-se também aumento do BDNF sérico.
Smith. A. <i>et al.</i> (2015).	Estudo randomizado, duplo-cego	47 participantes de 19 a 30 anos.	Observar os efeitos agudos da inulina enriquecida em oligofrutose (5g) durante um período de 4 horas em duas fases com o intervalo de 2 semanas. O grupo placebo consumiu maltodextrina.	Os participantes ficaram mais felizes no dia em que consumiram inulina. Entretanto, não ocorreu efeito relevante do grupo inulina em relação ao grupo controle nos níveis de pontuação de humor.
Nishida, K. <i>et al.</i> (2019).	Estudo randomizado, duplo-cego.	74 participantes do sexto ano de medicina da Universidade de Tokushima.	Identificar se o uso prolongado, com duração de 24 semanas, de um comprimido contendo <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 inativado pelo calor, bons efeitos à saúde mental em jovens adultos que se preparavam para o exame nacional para médicos, na redução de sintomas associados ao estresse	Aqueles que utilizaram o comprimido contendo <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 reduziu os escores do índice de ansiedade STAI e melhora da qualidade e período de latência do sono. Na análise das fezes, o grupo CP2305, houve uma redução significativa de <i>Bifidobacterium</i> , bactérias que estão associadas a melhorias do ambiente intestinal.

Sawada <i>et al.</i> (2017).	Estudo randomizado, duplo-cego.	Estudantes de medicina na Universidade de Tokushima do sexo masculino, 24 anos, no curso de dissecação de cadáveres. Divididos aleatoriamente em 2 grupos.	Elucidar os efeitos do <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 (dose= $1,0 \times 10^{10}$ UFC/d) nos estados mentais e físicos de estudantes do sexo masculino saudáveis, matriculados em um curso de dissecação de cadáveres, com duração de 4 semanas, 3 semanas de intervalo e novamente 4 semanas.	Participantes que consumiram <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305, reduziu as pontuações do estado STAI e HADS-ansiedade e HADS-depressão, comparados grupo placebo. O cortisol salivar reduziu significativamente. Grupo que ingeriu CP2305 também obteve redução na escala de sono. Na análise da microbiota fecal, foi observado uma inibição do crescimento de bactérias possivelmente patogênicas, no grupo CP2305 e que estavam aumentadas no grupo placebo.
Sawada, D. <i>et al</i> (2019).	Estudo randomizado, duplo-cego.	49 estudantes de universidade, do sexo masculino, praticantes de corrida de longa duração.	Investigar a ingestão diária de paraprobióticos <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 em 200 ml de uma bebida em dose de 1×10^{10} por 12 semanas e avaliar os efeitos benéficos nos corredores.	Quem fez uso do <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305, diminuiu significativamente os índices STAI-state e STAI-traits nos corredores que ingeriram a bebida com a cepa em relação ao grupo placebo. Além disso, o CP2305 melhorou significativamente a sensação humor depressivo e ansiedade, conforme avaliado pelo questionário HADS. Análise da microbiota fecal demonstrou aumento da diversidade da microbiota e evitou a perda de bactérias benéficas.

Kazemi, A. <i>et al.</i> (2018).	Estudo randomizado, duplo-cego.	110 participantes, de 18 a 50 anos com Transtorno Depressivo Maior (TDM). 81 permaneceram até o fim da pesquisa.	Comparar suplementação de uma fórmula probiótica contendo <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (CNCM cepa I-3470) (dose= $\geq 10 \times 10^9$) com 5g por sachê, prebiótico composto de galactooligossacarídeo e o placebo contendo apenas o excipiente, no método BDI de maneira primária e parâmetros de quinurenina/triptofano, em participantes com TDM.	Resultados superiores no método BDI, no grupo que consumiu a fórmula probiótica em comparação ao grupo prebiótico e o grupo placebo. E de forma secundária ocorreu uma diminuição na proporção sérica de quinurenina/triptofano, no grupo probiótico em relação ao grupo placebo.
Romjin, A. <i>et al.</i> (2017).	Estudo randomizado, duplo-cego.	79 participantes, acima de 16 anos, 40 no grupo probiótico e 39 no grupo placebo.	Avaliar melhora de humor, estresse, ansiedade, sintomas de SII e citocinas pró- inflamatórias utilizando uma fórmula probiótica contendo <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 liofilizado (cepa I-1722) e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (CNCM cepa I-3470) na dose $\sim 3 \times 10^9$ UFC, durante 8 semanas.	A análise não demonstrou diferenças significativas entre os grupos tanto em alterações de humor, quanto para marcadores de inflamação. Mesmo sem ter buscado esse resultado, foi detectado que os participantes do grupo probiótico e que tinham níveis mais elevados de Vitamina D, tiveram melhores respostas psicológicas.
Eskandarzadeh, S. <i>et al.</i> (2019).	Estudo randomizado, duplo-cego.	48 pacientes, de 18 a 65 anos, diagnosticados com TAG, livres de drogas, separados em 2 grupos para receber probióticos ou placebo, ambos adicionados a 25mg de Sertralina.	Verificar se probióticos + sertralina é mais eficiente do que o uso isolado de sertralina. Foi utilizada uma fórmula probiótica contendo <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> e <i>Lactobacillus acidophilus bacteria</i> , em uma dosagem total de 18×10^9 UFC. Duração de 8 semanas.	Ao fim das 8 semanas encontraram os seguintes resultados: houve redução nos inventários HAM- A, BAI e IDATE nos dois grupos, com superioridade no grupo probiótico + sertralina, mas não de forma significativa. No questionário de QV, não houve alterações significativas para ambos os grupos.

Dos 12 estudos experimentais selecionados em nossa pesquisa para avaliar a eficácia desta suplementação, podemos observar uma utilização predominante dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, porém com uma quantidade variada de espécies destas bactérias. Essa heterogeneidade também é observada nos participantes dos estudos, alguns avaliando em indivíduos saudáveis, outros com pessoas diagnosticadas com depressão ou ansiedade.

Neste estudo do triplo-cego, randomizado com 40 participantes adultos jovens saudáveis para testar o uso de um probiótico multiespécie de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* por 4 semanas com o objetivo de testar se existe redução de reatividade cognitiva para melhora do humor em pessoas que não eram deprimidas, demonstrou resultados satisfatório com resposta de humor maior entre o grupo probiótico, sugerindo também que a ingestão do probiótico pode reduzir pensamentos negativos associado ao humor negativo. Foram utilizados como método de avaliação LEIDS-r (Leiden *Index of Depression Sensitivity-Revised*) e as escalas BAI (*Beck Anxiety Index*) e BDI (*Beck Depression Index*), questionários de auto-relato, para predição de depressão, gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, respectivamente (BORSH *et al*, 2015).

Resultado semelhante encontrado por Akkakesh *et al.* (2016), estudo randomizado e duplo-cego, com 40 participantes de 20 a 55 anos diagnosticados com TDM e foram avaliados quanto aos efeitos da suplementação do probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum*, dose utilizada de 2×10^9 (UFC/g) nos sintomas de depressão e marcadores bioquímicos em pacientes com TDM. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam a suplementação probiótica tiveram efeitos benéficos no escore do método BDI.

Com o intuito de avaliar a ingestão de simbióticos, Marx e colaboradores recrutaram 60 participantes com sobrepeso ou obesidade, e a resposta clínica e metabólica com a suplementação do simbiótico contendo 500mg de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/ g cada) mais 0,8 g de inulina durante 8 semanas. Os pacientes suplementados obtiveram uma melhora significativa nos sintomas de estresse, ansiedade e depressão, outros resultados mostraram uma diminuição significativa em marcadores de perfil lipídico (HADI *et al*, 2019).

Neste estudo randomizado, duplo-cego com 44 participantes adultos com Síndrome do Intestino Irritável (SII), avaliaram os efeitos do probiótico *Bifidobacterium longum* NCC3001 nos participantes diagnosticados com SII que apresentam sintomas de ansiedade leve ou moderada e/ou depressão, e também sintomas com diarreias e fezes mistas, por 10 semanas. Os pacientes que receberam *Bifidobacterium longum* NCC3001 apresentou, na semana 6, diminuição nos escores de depressão, mas não reduziu sintomas de ansiedade. E na 10ª semana, apresentaram escores de depressão reduzidos em comparação ao grupo placebo (PINTO-SANCHEZ *et al*, 2018).

Alterações constantes no humor e distúrbios neurodegenerativos são comuns em idosos. Diante disto Kim *et al.* (2020), realizaram um estudo randomizado duplo-cego, com 63 participantes acima de 65 anos, em tratamento com duração de 12 semanas, investigaram os efeitos do *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* BORI na cognição e no humor em idosos da comunidade, utilizaram. Como resultado, o grupo controle apresentou melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse comparados ao grupo que não se beneficiou do suplemento. Além de uma redução das bactérias *Eubacterium*, *Allisonella*, Clostridiales e *Prevotellaceae*, que estão relacionadas à inflamação. Observou-se também aumento do BDNF sérico, sugerindo então que estas alterações tenham impacto positivo na melhora das funções cerebrais.

Três estudos realizados no Japão, utilizaram *Lactobacillus gasseri* CP2305 e obtiveram resultados semelhantes no tratamento de sintomas ansiosos e depressivos. No primeiro estudo, Sawada e colaboradores (2017), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, com estudantes de medicina na Universidade de Tokushima do sexo masculino, 24 anos, no curso de dissecação de cadáveres. Divididos aleatoriamente em 2 grupos. Procuraram elucidar os efeitos do *Lactobacillus gasseri* CP2305 nos estados mentais e físicos de estudantes do sexo masculino saudáveis, matriculados em um curso de dissecação de cadáveres, com duração de 4 semanas, 3 semanas de intervalo e novamente 4 semanas. Aqueles que receberam *Lactobacillus gasseri* CP2305, reduziu as pontuações dos questionários de auto avaliação para riscos depressivos e ansiosos STAI (Spielberger *State-Trait-Anxiety-Inventory*), HADS-ansiedade e HADS-depressão (*Hospitality Anxiety and Depression Scale*) em relação ao grupo placebo. Os níveis de cortisol salivar reduziram

significativamente. O grupo que ingeriu a cepa, teve impedimento na progressão da escala de sono. Na análise da microbiota fecal as populações de bactérias possivelmente patogênicas estavam maiores no grupo placebo enquanto no grupo que ingeriu a cepa ocorreu uma inibição do crescimento destas bactérias.

Em novo estudo realizado por Sawada *et al.* (2019), 49 estudantes de universidade do sexo masculino, praticantes de corrida de longa duração, foram submetidos ao consumo de 200 ml de paraprobióticos da cepa *Lactobacillus gasseri* CP2305 por 12 semanas, buscando resultados referentes ao comportamento dos atletas através do eixo intestino- cérebro em atletas. Houve redução significativa nos corredores que utilizaram o probiótico na avaliação dos índices STAI em relação ao grupo placebo, conseqüentemente refletindo em uma melhora nas sensações de ansiedade e humor depressivo, conforme avaliado pelo questionário HADS. Verificaram na microbiota fecal um aumento da diversidade da microbiota e também foi observado um aumento ao fim das 12 semanas de bactérias benéficas à microbiota.

Nishida *et al.* (2019), em um estudo randomizado, duplo-cego, realizado com 74 participantes do sexto ano de medicina da Universidade de Tokushima, onde buscaram identificar se o uso prolongado, com duração de 24 semanas, de um comprimido contendo *Lactobacillus gasseri* CP2305 inativado pelo calor, traria efeitos positivos aos jovens adultos que se preparavam para o exame nacional para médicos, na contenção de manifestação de quadros associados ao estresse. O grupo que utilizou o comprimido contendo *Lactobacillus gasseri* CP2305 reduziu os escores do índice de ansiedade STAI e melhora da qualidade e período de latência do sono. Na análise fecal, o grupo que ingeriu o probiótico, houve uma redução de *Bifidobacterium*, bactérias que estão associadas a melhorias do ambiente intestinal, o que pode significar que permaneceram preservadas no intestino.

Em relação a suplementação de prebióticos, poucos estudos foram encontrados a respeito. Neste estudo randomizado e duplo-cego, foram selecionados 47 participantes de 19 a 37 anos e sobre o efeito agudo do prebiótico contendo inulina enriquecida com oligofrutose durante um período de 4 horas em duas fases com intervalo de 2 semanas e observaram que os pacientes ficaram mais felizes no dia que consumiam a inulina enriquecida com oligofrutose (SMITH, et al, 2015).

Kazemi *et al.* (2018) buscaram avaliar, além da melhora de sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com TDM leve a moderada, parâmetros de quinurenina/triptofano. A fórmula probiótica continha *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 (dose= $\geq 10 \times 10^9$ UFC) com 5g por sachê, prebiótico composto de galactooligossacarídeo e o placebo contendo apenas o excipiente. Concluiu-se que o grupo que consumiu a fórmula probiótica obteve melhora nos escores do método BDI comparados aos que utilizaram prebiótico e placebo. Na análise secundária foi observada uma diminuição na proporção sérica de quinurenina/triptofano, no grupo probiótico em relação ao grupo placebo e sem diferença significativa entre os grupos prebiótico e placebo. Sugerindo então que o uso probióticos favoreça o caminho do triptofano para a via da serotonina.

Utilizando as mesmas cepas do estudo de Kazemi *et al.* (2018), porém em menor dose ($\geq 3 \times 10^9$ UFC), Romjin *et al.* (2017), avaliaram em 69 pacientes acima de 16 anos a melhora de humor, estresse, ansiedade, sintomas de SII e citocinas pró-inflamatórias durante 8 semanas. A análise não demonstrou diferenças significativas entre os grupos tanto em alterações de humor, quanto para marcadores de inflamação. Mesmo sem ter buscado esse resultado, foi detectado que os participantes do grupo probiótico e que tinham níveis mais elevados de Vitamina D, tiveram melhores respostas psicológicas.

E, por último, o único estudo encontrado durante nossa pesquisa com participantes diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizado (TAG), 48 pacientes, de 18 a 65 anos, livres de drogas, separados em dois grupos para receber probióticos ou placebo adicionados a 25 mg de Sertralina. Foi utilizada uma fórmula probiótica contendo *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus bacteria*, em uma dosagem total de 18×10^9 UFC, durante 8 semanas. Houve redução nas pontuações de *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM- A), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e Escala de Ansiedade-Traço (IDATE) nos dois grupos, com superioridade no grupo probiótico + sertralina, mas não de forma significativa. No questionário de QV, não houve alterações significativas para ambos os grupos (ESKANDARZADEH *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresentado, demonstrou que a microbiota intestinal, possui influência sobre distúrbios psicológicos, com enfoque em depressão e ansiedade. As modificações da microbiota com a mudança do padrão alimentar são evidentes, sabe-se que a variação na alimentação resulta em uma rápida mudança fenotípica e que os resultados dessa mudança se permanecem. Apesar de mostrar efeitos positivos em processo depressivos, necessitam de mais estudos, pois outros resultados ainda se mostram controversos.

Já está estabelecido na literatura científica que de fato, há uma interação do eixo intestino-cérebro de maneira bidirecional que, apesar dos mecanismos não terem sido totalmente elucidados, está representado por diversas ligações neuroendócrinas, imunes. Os estudos revelam que o eixo intestino-cérebro parece ter influência tanto sobre o comportamento, como em manifestações gastrointestinais que costumam estar presentes em transtornos psicológicos.

Os estudos utilizando probióticos, prebióticos e simbióticos apresentaram resultados positivos tanto em comportamentos associados ao humor na maioria dos indivíduos saudáveis, quanto em indivíduos deprimidos e ansiosos que estejam ou não em tratamento medicamentoso. Contudo, limitações foram encontradas nos estudos: não existe uma padronização de cepas ou fórmulas prebióticas e por quanto tempo devem ser utilizadas, ambiente pouco controlado, número das amostras são pequenos, sexo, padrão dietético dos participantes foi minimizado e poucos estudos avaliando pacientes diagnosticados com os transtornos de depressão e ansiedade. Além disto a quantidade de ensaios clínicos em humanos é reduzida, sendo necessários mais estudos para corroborar com os resultados encontrados nesta revisão.

Importante destacar que o uso destes suplementos alimentares em pessoas que sejam diagnosticadas com depressão ou ansiedade, deve ser considerado de forma coadjuvante, já que estas doenças são multifatoriais, e na maioria dos casos há necessidade de acompanhamento multidisciplinar, com tratamento psicoterápico e o uso de medicamentos. Nenhuma intervenção pontual irá gerar mudanças duradouras, sendo essencial a mudança de outros fatores no estilo vida do paciente.

Desta forma, cabe ao profissional Nutricionista, em suas funções legais, ainda que ocorra uma falta na padronização de cepas específicas para o tratamento de distúrbios mentais para a prescrição de probióticos e ainda menos evidências para recomendação de fórmulas prebióticas, elaborar estratégias nutricionais que possam auxiliar na intervenção para ansiedade e depressão, como: dieta do mediterrâneo, fibras alimentares e alimentos-fonte de triptofano.

REFERÊNCIAS

AKKASHEH, G. *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 315- 320, 2016.

BEAR, L. T. *et al.* The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. **Advances in nutrition**, s/v, s/n, s/pg, 2020.

BRAVO, J. *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 108, n. 38, p. 16050-16055, 2011.

BREIT, S. *et al.* Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n. 44, p. 1-15, 2018.

CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2015.

CLAESSON, J. M. *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, Supplement 1: Microbes and Health, p. 4586- 4591, s/n, s/p, 2011.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS (CFN). **Resolução nº 656, de 15 de junho de 2020**. Dispõe sobre a prescrição dietética, pelo nutricionista, de suplementos alimentares e dá outras providências. Brasília: Conselho Federal de Nutricionistas, 2020. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-656-de-15-de-junho-de-2020-262145306>>. Acesso em: 09 Jul. 2020.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 702, 2012. CRYAN, J. F. *et al.* The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019.

DASH, S. *et al.* The gut microbiome and diet in psychiatry. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 1- 6, 2015.

EZKANDARZADEH. S. *et al.* Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 11, s/n, p.1-7, 2019.

FARZI, A. *et al.* Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. **Neurotherapeutics** v.15, s/n, p. 5–22, 2018.

FLINT, H. *et al.* Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.74, n. 1, p. 13-22, 2015.

FOSTER, J. A., NEUFELD, K. A. M. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.

FURTADO, C. *et al.* Psicobióticos: uma ferramenta no tratamento de ansiedade e depressão? **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 15, n. 40, p. 131-157, 2018.

HADI, A. *et al.* Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 47, s/n, s/p, 2019.

HEMARAJATA, P.; VERSALOVIC, J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 39-51, 2013.

HUTTENHOWER, C. *et al.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207-214, 2012.

KAZEMI, A. *et al.* Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 522- 528, 2018.

KHANNA, S.; TOSH, P. A. Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 1, p. 107-114, 2014.

KIM, CS. *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. **The Journals of Gerontology, Series A**, s/v, s/n, s/p, 2020.

KIM, N. *et al.* Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. **Journal of Microbiology**, v. 56, n.3, p. 172-182, 2018.

LACH, G. *et al.* Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 36-59, 2018.

LEVY, M. *et al.* Dysbiosis and the immune system. **Nature reviews immunology**, v. 17, n. 4, p. 219-232, 2017.

LI, J. *et al.* An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 834-841, 2014.

LIU, X. *et al.* Modulation of Gut Microbiota–Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 36, p. 7885-7895, 2015.

LYTE, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. **Bioessays**, v. 33, n. 8, p. 574-581, 2011.

MAYER, E. A. *et al.* Gut/brains axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 3, p 926- 938, 2015.

MONDIN, T. C. *et al.* Anxiety disorders in young people: a population-based study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 4, p. 347-352, 2013.

NISHIDA, K. *et al.* Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1859, 2019.

O'MAHONY, S.M. *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural Brain Research**, v. 277, s/n, p. 32-48, 2015.

OPIE, C. *et al.* Dietary recommendations for the prevention of depression. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, n. 3, p 161-171, 2016.

PETRA, A. I. *et al.* Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. **Clinical Therapeutics**, v. 37 n. 5, p. 984-995, 2015.

PETSCHOW, B. *et al.* Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1306, n.1, p. 1-17, 2013.

PINTO-SANCHEZ, M.I. *et al.* 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, 2017.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases, **Microorganisms**, v.7, n. 1, p. 1-22, 2019.

ROMJIN, A. *et al.*, A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 51, n.8, p. 810- 821, 2017.

ROTHSCHILD, D. *et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. **Nature**, v. 555, n. 7695, p 210-215, 2018.

SAWADA, D. *et al.*, Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. **Journal of Functional Foods**, v. 31, n. 1, p.188-197, 2017.

SAWADA, D. *et al*, Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university Ekiden runners: A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. **Journal of Functional Foods**, v. 57, n. 1, p. 465-476, 2019.

SINGH, R. *et al*. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 73, 2017.

SMITH, A. *et al*. An Investigation of the Acute Effects of Oligofructose-Enriched Inulin on Subjective Wellbeing, Mood and Cognitive Performance. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 8887-8896, 2015.

SILVESTRE, Carina. **O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos?** Tese (Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Lisboa, 2015.

STAHL, S. T. *et al*. Coaching in Healthy Dietary Practices in At-Risk Older Adults: A Case of Indicated Depression Prevention. **The American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 5, p. 499-505, 2014.

TOMASI, J. *et al*. Towards precision medicine in generalized anxiety disorder: review of genetics and pharmaco(epi)genetics. **Journal of Psychiatric Research**, v. 119, s/n, p. 33-47, 2019.

TORIBIO-MATEAS, M. Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions, **Microorganisms**, v. 6, n. 2, 2018.

VAGHEF-MEHRABANY, E. *et al*, Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotic. **Clinical Nutrition (Edinburgh)**, v. 39, n. 5, p. 1395-1410, 2020.

VALLES -COLOMER, M. *et al*, The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 4, p. 623-632, 2019.

World Health Organization, Depression and other common mental disorders global health estimates, 2017. Disponível em:

<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=E6B5A0D309F451EDF5B903B4B557682C?sequence=1>>.

Acesso em 10 Out. 2019.

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotics and prebiotics, 2017. Disponível em:

<<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>>. Acesso em 9 Jul. 2020.