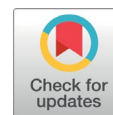




ARTIGO ORIGINAL



## Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: revisão integrativa

*Probiotics in reducing anxiety and depression symptoms: an integrative review*

Bruna da Cunha Costa<sup>1</sup> , George Silva dos Santos Azevedo<sup>1</sup> , Pedro Henrique Arruda Ferreira<sup>1</sup> , Leila Magda Rodrigues Almeida<sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup>Escola Ciências da Saúde e Bem Estar (CiSBEM), Universidade Salvador (UNIFACS), Campus Prof. Barros. Salvador, Bahia, Brasil

Submetido em 2 de julho de 2020, aceito em 8 de outubro de 2020, publicado em 14 de dezembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Ansiedade  
Depressão  
Microbiota intestinal  
Probióticos

### RESUMO

**Objetivos:** sumarizar estudos que avaliaram a suplementação de probióticos como estratégia terapêutica nos sintomas da ansiedade e depressão.

**Métodos:** revisão integrativa de artigos indexados na base de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde publicados de janeiro de 2010 a setembro de 2019. Para isso, utilizou-se a conjugação dos descritores: “intestino”, “cérebro”, “microbiota intestinal”, “ansiedade”, “depressão”, “probióticos”, nos idiomas português e inglês.

**Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 13 ensaios clínicos randomizados foram selecionados. O tempo de duração dos estudos, em sua maioria, foi de 8 ou 12 semanas (61,5%; n = 8), e a forma mais ofertada do suplemento foi o probiótico em pó (46,2%; n = 6) e em cápsula (30,8%; n = 4). Sobre a utilização de escalas como parâmetro de avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão, 38,5% (n = 5) utilizaram apenas uma escala e 69,2% (n = 8) utilizaram a combinação de duas ou três escalas. Em relação ao gênero das bactérias, a maior parte dos estudos utilizou *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em conjunto (53,8%; n = 7). Apesar das limitações metodológicas e dos resultados inconsistentes, a maioria dos ensaios clínicos (76,9%; n = 10) evidenciaram uma redução significativa dos sintomas relacionados à ansiedade e depressão através da suplementação de probióticos.

**Conclusão:** As evidências compiladas nesta revisão indicam que a suplementação com probióticos apresenta potencial promissor na redução dos sintomas de ansiedade e depressão, no entanto são necessárias pesquisas adicionais sobre essa estratégia como terapia adjuvante no tratamento efetivo para a saúde mental.

\*Autor de correspondência:

Avenida Océanica, nº 3582. Salvador, Bahia, Brasil | CEP: 41950-000  
E-mail: leilayliu@hotmail.com (Almeida LMR)

Este estudo foi realizado na Universidade Salvador (UNIFACS)

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i4.1014>

Como citar este artigo: Costa BC, Azevedo GSS, Ferreira PHA, Almeida LMR. Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: revisão integrativa. Rev Cienc Saude. 2020;10(4):97-108. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i4.1014>

2236-3785/© 2020 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))



**KEYWORDS**

Anxiety  
Depression  
Intestinal microbiota  
Probiotics

**ABSTRACT**

**Objectives:** To summarize studies that evaluated probiotic supplementation as a therapeutic strategy for anxiety and depression symptoms.

**Methods:** An integrative review of articles indexed in the PubMed, SciELO and Virtual Health Library databases published between January 2010 and September 2019. For this purpose, the combination of descriptors: “intestine”, “brain”, “Intestinal microbiota”, “anxiety”, “depression”, “probiotics”, in Portuguese and English.

**Results:** After applying the inclusion and exclusion criteria, 13 randomized clinical trials were selected. The duration of the studies in its majority was 8 or 12 weeks (61.5%; n = 8), and the most offered form of the supplement was the probiotic powder (46.2%; n = 6) and capsule (30.8%; n = 4). Regarding the use of scales as a parameter for assessing symptoms of anxiety and depression, 38.5% (n = 5) used only one scale and 69.2% (n = 8) used the combination of two or three scales. Regarding the genus of bacteria, most studies used *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* together (53.8%; n = 7). Despite methodological limitations and inconsistent results, most clinical trials (76.9%; n = 10) showed a significant reduction in symptoms related to anxiety and depression through probiotic supplementation.

**Conclusion:** The evidence indicates that supplementation with probiotics has a potential in reducing symptoms of anxiety and depression, however further research is needed on this strategy as an adjunctive therapy in effective treatment for mental health.

**INTRODUÇÃO**

Os transtornos de depressão e ansiedade são as principais doenças incapacitantes em todo o mundo, com a primeira afetando 322 milhões e a última, 260 milhões de pessoas<sup>1,2</sup>. Apesar de décadas de pesquisa sobre esses tópicos, os mecanismos biológicos subjacentes à depressão e à ansiedade permanecem complexos e pouco claros<sup>3</sup>. Diante disso, tratamentos alternativos como o uso de probióticos e os estudos em torno da correlação entre a microbiota e a saúde mental vêm se tornando alvo de pesquisas<sup>4,5</sup>.

Neste sentido, o estudo acerca da microbiota humana se torna relevante devido à sua capacidade de promover alterações na homeostase da fisiologia do hospedeiro e da saúde mental. A mesma é constituída por uma diversidade de microrganismos que vivem de forma permanente nas superfícies epidérmicas e mucosas do trato gastrointestinal, como os fungos, arqueas, bactérias, vírus e protozoários<sup>6,7</sup>. Quando há um desequilíbrio na proporção de bactérias benéficas e patogênicas, essa desordem compromete a integridade da barreira intestinal, contribuindo com processos inflamatórios na mucosa e podem alterar mecanismos fisiológicos no cérebro que propiciam o desenvolvimento de transtornos no humor, ansiedade e depressão<sup>8,9</sup>.

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde”<sup>10</sup>. Visto que “conferir benefícios à saúde” sugere uma ampla variedade de benefícios, Dinan et al.<sup>11</sup> propuseram, pela primeira vez, uma subclassificação dos probióticos nomeada de “psicobióticos” que, pela definição, são “microrganismos vivos que, quando ingerido em quantidades adequadas, produz benefícios à saúde em pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas”.

Dentre as cepas que estão envolvidas nestes processos neuroquímicos, o *Lactobacillus* sp e *Bifidobacterium* sp atuam secretando ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo este o principal neurotransmissor inibitório no cérebro que regula muitos

processos fisiológicos e psicológicos. Desta forma, disfunções neste sistema podem contribuir com a ansiedade e depressão<sup>12</sup>.

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), cujos efeitos são mediados por duas classes principais de receptores: os ionotrópicos GABA A, que possuem uma série de subtipos ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  subunidades), e os receptores GABA B, que são acoplados à proteína G, sendo composto por duas subunidades (GABA B1 e GABA B2), ambos necessários para a funcionalidade do receptor GABA B. Esses receptores são alvos farmacológicos importantes para agentes ansiolíticos clinicamente relevantes (como os benzodiazepínicos atuando nos receptores GABA A) e alterações no sistema GABA têm papéis importantes no desenvolvimento de condições psiquiátricas relacionadas ao estresse<sup>3,5,12</sup>.

De modo complementar, a microbiota intestinal é capaz de produzir uma variedade de neurotransmissores, substâncias neuroativas e metabólitos como serotonina, catecolaminas e acetilcolina. Os gêneros *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* produzem noradrenalina. *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* produzem serotonina, enquanto *Bacillus* e *Serratia* têm potencial para produzir dopamina<sup>13</sup>.

Segundo o *Health Canada* (departamento de saúde do Canadá), em 2009, espécies bacterianas específicas inseridas em alimentos a uma concentração de 10<sup>9</sup> Unidades Formadoras de Colônias (UFC), representado pelo grupo principal das *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* e *longum*) e *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *ramhamus* e *salivarius*), quando consumidas nos alimentos ou suplementos na população em geral, evidenciaram benefícios à microbiota tornando-a saudável<sup>14</sup>.

Diante disso, estudos pré-clínicos vêm evidenciando efeitos positivos da suplementação de probióticos sobre aspectos neuroquímicos e comportamentais em camundongos após suplementação com bactérias, principalmente as Bifidobacterias (por

exemplo, *Bifidobacterium longum* 1714, *Bifidobacterium breve* 1205)<sup>15,16</sup> e cepas de *Lactobacillus* (por exemplo, *Lactobacillus rhamnosus* JB-1)<sup>5</sup>. Paralelamente, os modelos suínos também destacam o papel crítico da microbiota gastrointestinal e suplementação bacteriana em melhorar o desenvolvimento e o funcionamento imunológico<sup>17-19</sup>.

Contudo, os probióticos em estudos clínicos tem um papel importante em prever como o corpo interage com o cérebro, contribuindo para um bom estado de saúde, sobretudo atuando em doenças psíquicas. Neste sentido, o presente estudo tem como objetivo sumarizar resultados de estudos que avaliaram a suplementação de probióticos como estratégia terapêutica nos sintomas da ansiedade e depressão.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa sobre estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de probióticos na terapêutica da ansiedade e depressão. Foi realizada a busca eletrônica de artigos indexados na base de dados PubMed, SciELO, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados no período de janeiro de 2010 a setembro de 2019, a partir da conjugação de descritores (DeCS) nos idiomas português e inglês: “intestino” e/ou “cérebro” e/ou “Microbiota Intestinal” e/ou “ansiedade” e/ou “depressão” e/ou “probióticos”.

Os critérios de inclusão utilizados encontram-se organizados pelo acrônimo PICO, sendo: *População* - indivíduos com sintomas de ansiedade e depressão; *Intervenção* - suplementos probióticos e/ou alimentos enriquecidos com probióticos; *Comparação* - grupo placebo; *Desfecho (Outcome)* - melhoria dos sintomas de ansiedade e depressão. Foram excluídos os artigos de revisão, estudos pré-clínicos realizados em animais, estudos repetidos e aqueles com dados e opiniões inconsistentes.

Foram sistematizadas em planilha do Microsoft® Excel as seguintes informações pertinentes dos artigos selecionados: informações sobre os autores, ano de publicação, *design* dos estudos, número de pessoas, nível de saúde e faixa de idade, forma ofertada do suplemento (espécies e quantidades das bactérias), escala dos sintomas de ansiedade e depressão e os resultados obtidos a partir da suplementação de probióticos.

### Análise da qualidade metodológica dos estudos

Dois autores (PHA Ferreira e GSS Azevedo) analisaram a qualidade metodológica dos estudos selecionados de acordo com a escala *Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* - QATQS<sup>20</sup>. Com o objetivo de analisar a validade metodológica do trabalho, foram analisados 7 itens desta escala: 1) viés de seleção; 2) desenho do estudo; 3) mascaramento dos investigadores; 4) fatores de confundimento; 5) métodos de coleta de dados; 6) registro de desistências; 7) integridade da intervenção. Os estudos foram pontuados em cada um desses itens com as notas 1 (forte), 2 (moderado) e 3 (fraco) em relação à qualidade metodológica individual.

Cada estudo recebeu uma pontuação final, sendo considerado “forte” se nenhum dos seus quesitos foi analisado como fraco; “moderado” se apresentou um dos quesitos classificados como fraco; e “fraco”, se dois ou mais quesitos foram classificados como fraco<sup>20</sup>.

### Aspectos éticos

A presente revisão integrativa assegura os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para todas as referências e citações, o que é preconizado pela *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, organizadas pelo *International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group* (Vancouver).

## RESULTADOS

O Fluxograma de seleção dos artigos está apresentado na Figura 1. Foi encontrado um total de 2.602 artigos nas bases de dados; destes, 13 foram selecionados para revisão integrativa. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi atribuída através de um escore final realizado após a análise de sete pontos presentes na ferramenta *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*, dos quais 69% dos artigos selecionados apresentaram classificação como “forte”, 23% como “Moderado” e 8% como “fraco” (Figura 2).

As principais características dos estudos selecionados estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos artigos (61,5%; n = 8) adotaram como estratégia metodológica o estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Em relação ao ano de publicação, 61,5% (n = 8) foram publicados no período de 2016 a 2019, com amostras variando de 39 a 391 participantes, sendo a maioria do sexo feminino (68,6%) e a faixa etária variando de 18 a 76 anos. O tempo de duração dos estudos, em sua maioria, foi de 8 ou 12 semanas (61,5%, n = 8), sendo também inclusos outros com durabilidade de 6 semanas (15,4%; n = 2), 4 semanas (15,4%; n = 2) e 2 semanas (7,7%; n = 1). A descrição da saúde dos participantes variou entre população saudável (53,8%; n = 7), pessoas com depressão (23,1%; n = 3), síndrome do intestino irritável (15,4%; n = 2) e câncer de laringe (7,7%; n = 1). Sobre a utilização de escalas como parâmetro de avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão, 38,5% (n = 5) utilizaram apenas 1 escala (HAMA ou HADS ou GHQ-28) e 69,2% (n = 8) utilizaram a combinação de 2 ou 3 escalas (GHQ-28, DASS-14, DASS-21, DASS-42, SLC-90, PSS-10, BDI, BAI, LEIDS-R, HAM-D 17, QIDS-SR16, HADS e GDS-SF). As formas em que o suplemento foi ofertado, estão apresentadas da Tabela 2. Verificou-se que 46,2% (n = 6) utilizaram probiótico em pó, 30,8% (n = 4) utilizaram probiótico em cápsula, 7,7% (n = 1) utilizou probiótico em tablete, 7,7% (n = 1) utilizou iogurte enriquecido com probiótico e 7,7% (n = 1) utilizou iogurte enriquecido com probiótico em conjunto com probióticos em cápsula. Referente ao gênero das bactérias, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram utilizados em conjunto pela maior parte dos estudos (53,8%; n = 7). Outros gêneros (*Clostridium*, *Lactococcus* e *Streptococcus*) também foram incluídos, com apenas um estudo de cada.

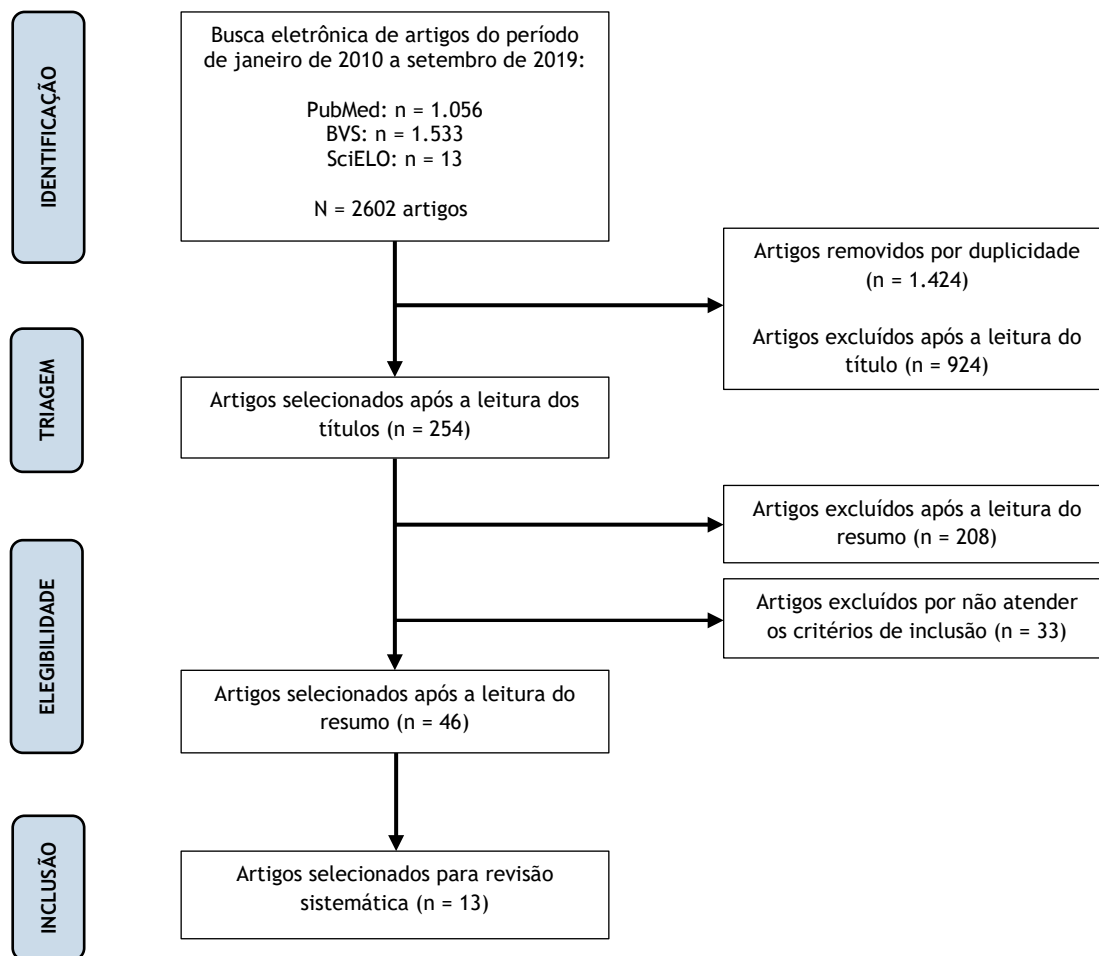


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para revisão integrativa.

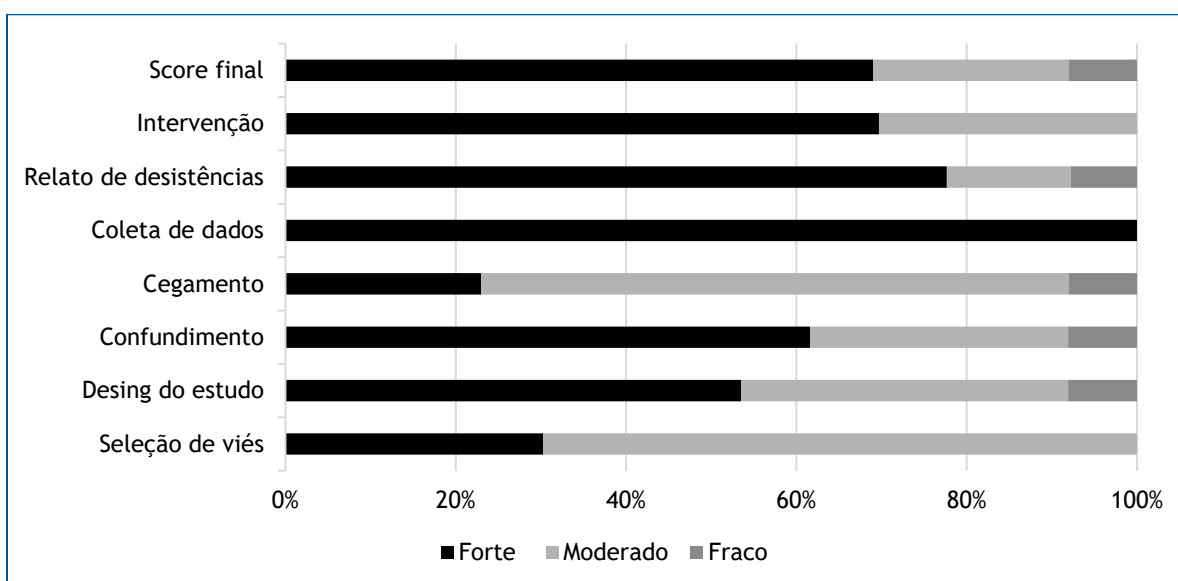


Figura 2 - Análise da qualidade metodológica dos artigos através da ferramenta *Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool*.

**Tabela 1** - Descrição dos artigos dos artigos selecionadas para a revisão integrativa.

Autor, ano; País	Design do estudo	Nº de pessoas (Completoaram); (nº de homens e mulheres)	Descrição da saúde (faixa de idade em anos)	Duração da intervenção (semanas); Comparação	Escalas de aval. dos sint. de ansiedade e depressão	Resultados
Mohammadi <sup>41</sup> , 2016; Irã	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado	N = 85 (70); (H: 36, M: 34)	Saudável (20-60)	6; logurte e Placebo	GHQ-28, DASS-14	Melhora significativa dos sintomas de ansiedade e depressão nas escalas GHQ e DASS no grupo de intervenção utilizando probióticos quando comparado ao grupo placebo. Não houve melhora significativa nos parâmetros avaliando o eixo HPA, cortisol, quirunenina, triptofano e neuropeptídeo Y.
Nishihira <sup>42</sup> , 2014; Japão	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N = 238 (224); (H: 69, M: 155)	Saudável (32-76)	12; Placebo	GHQ-28.	Redução significativa na ansiedade pela escala GHQ-28. Redução significativa do hormônio ACTH e no cortisol plasmático apenas em participantes abaixo de 65 anos, quando comparado ao grupo placebo.
Messaoudi <sup>43</sup> , 2011; França	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, paralelo.	N = 66 (55); (H: 14, M: 41)	Saudável (30-55)	4; Placebo	HSCL-90, HADS, PSS-10.	Redução mais acentuada do cortisol urinário no grupo de intervenção, porém sem relevância estatística. Redução significativa dos sintomas primários relacionados à ansiedade e depressão apenas pela escala HSC-90. Redução significativa pelo grupo de intervenção na escala HADS-D, mas não pela escala HADS-A.
Steenbergen <sup>44</sup> , 2015; Holanda	Randomizado, triplo-cego, placebo controlado.	N= 40 (40); (H: 8, M: 32)	Saudável (Não informado)	4; Placebo	LEIDS-R, BDI, BAI.	Redução significativa de pensamentos disfuncionais pela escala LEIDS-R. Sem diferenças significativas dos sintomas indicativos de depressão e ansiedade pelas escalas BAI e BDI quando comparado com o grupo controle.
Lew <sup>46</sup> , 2019; Malásia	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N = 132 (103) (H: 24, M: 79)	Saudável (18-60)	12; Placebo	PSS-10, DASS-42, DASS-21.	Diminuição do cortisol plasmático não foi significativa em relação ao grupo placebo. Sem diferenças significativas dos sintomas depressivos e da ansiedade pelas escalas PSS-10 E DASS-42 em relação ao grupo placebo.
Chahwan <sup>54</sup> , 2019; Austrália	Randomizado, triplo-cego, paralelo,	N = 71 (71); (H: 22, M: 49)	Depressão (Não informado)	8; Placebo	DASS-21, BDI, BAI.	Não houve alterações significativas nos sintomas de depressão e ansiedade entre o grupo intervenção e o grupo controle.
Akkasheh <sup>49</sup> , 2016; Irã	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N= 40 (35); (H: 6, M: 34)	Depressão (20-55)	8; Placebo	BDI.	Melhora significativa dos sintomas de ansiedade e depressão pela escala BDI e redução do stress oxidativo em relação ao grupo placebo.

GHQ-28, *General Health Questionnaire*; DASS, *Depression Anxiety and Stress Scale*; HSCL-90, *Hopkins Symptom Checklist*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; PSS-10, *Perceived Stress Scale*; LEIDS-R, *Leiden Index of Depression Sensitivity - Revised*; BDI, *Beck Depression Inventory*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; HAM-D17, *Hamilton Depression Scale*; SCL-90, *Symptom Checklist - 90 - Revised*; HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*; QIDS-SR16, *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*; GDS-SF, *Geriatric Depression Scale Short Form*.

**Tabela 1** - Descrição dos artigos dos artigos selecionadas para a revisão integrativa (cont.).

Autor, ano; País	Design do estudo	Nº de pessoas (Completaram); (nº de homens e mulheres)	Descrição da saúde (faixa de idade em anos)	Duração da intervenção (semanas); Comparação	Escalas de aval. dos sint. de ansiedade e depressão	Resultados
Rudzki <sup>50</sup> , 2018; Ucrânia	Randomizado, duplo-cego, paralelo, placebo controlado.	N= 79 (60); (H: 17, M: 43)	Depressão (Não informado)	8; Placebo	HAM-D17, SCL-90, PSS-10.	Melhora nos testes cognitivos. Redução da quinurenina plasmática. Não houve alterações significativas nas escalas de ansiedade e depressão em relação ao grupo placebo.
Yang <sup>57</sup> , 2014; China	Randomizado, placebo-controlado.	N = 50 (Não informado); (H: 25, M: 25)	Câncer de laringe (Não informado)	2; Placebo	HAM-A.	Fator liberador de corticotrofina (CRF) e batimentos cardíacos não tiveram variações significativas, enquanto o grupo controle teve aumento gradual. Diminuição significativa dos sintomas de ansiedade pela escala HAMA em comparação com o grupo placebo.
Pinto-Sanchez <sup>55</sup> , 2017; Canadá	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N = 44 (38); (H: 20, M: 24)	Síndrome do Intestino Irritável (30-58)	6; Placebo	HADS.	Em comparação com placebo, o grupo de intervenção obteve diminuição estatisticamente significativa da pontuação em depressão, mas não houve diferenças em relação à ansiedade, pela escala HADS.
Lyra <sup>56</sup> , 2016; Finlândia	Randomizado, triplo-cego, placebo controlado.	N = 391 (340); (H: 99, M: 292)	Síndrome do Intestino Irritável (Não informado)	12; Placebo	HADS.	Diminuição significativa dos sintomas de ansiedade e depressão mais acentuada no grupo de intervenção em comparação com o placebo, mas sem relevância estatística.
Romijn <sup>45</sup> , 2017; Nova Zelândia	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N = 79 (69); (H: 17, M: 62)	Saudável (Não Informado)	8; Placebo	QIDS-SR16. DASS-42.	Sem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e o grupo de intervenção na diminuição dos sintomas de ansiedade ou depressão em ambas as escalas.
Chung <sup>58</sup> , 2014; Coreia	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	N = 39 (36); (H: 20, M: 16)	Saudável (60-75)	12; Placebo	PSS-10; GDS-SF.	Sem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e o grupo de intervenção na diminuição dos sintomas de ansiedade ou depressão.

GHQ-28, *General Health Questionnaire*; DASS, *Depression Anxiety and Stress Scale*; HSCL-90, *Hopkins Symptom Checklist*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*; PSS-10, *Perceived Stress Scale*; LEIDS-R, *Leiden Index of Depression Sensitivity - Revised*; BDI, *Beck Depression Inventory*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; HAM-D17, *Hamilton Depression Scale*; SCL-90, *Symptom Checklist - 90 - Revised*; HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*; QIDS-SR16, *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*; GDS-SF, *Geriatric Depression Scale Short Form*.



**Tabela 2** - Descrição da forma ofertada do suplemento, espécies e quantidade das bactérias encontrados nos artigos selecionadas para a revisão integrativa.

Autor, ano; País	Forma ofertada do suplemento	Espécies e quantidade das bactérias
Mohammadi et al. (2016) <sup>41</sup>	logurte	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 ( $1 \times 10^7$ UFC/g), <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 ( $1 \times 10^7$ UFC/g).
	Probiótico em cápsula	<i>Lactobacillus casei</i> ( $3 \times 10^3$ UFC/g), <i>Lactobacillus acidophilus</i> ( $3 \times 10^7$ UFC/g), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ( $7 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> ( $5 \times 10^8$ UFC/g), <i>Bifidobacterium breve</i> ( $2 \times 10^{10}$ UFC/g), <i>Bifidobacterium longum</i> ( $1 \times 10^9$ UFC/g), <i>Streptococcus thermophilus</i> ( $3 \times 10^8$ UFC/g).
Nishihira et al. (2014) <sup>42</sup>	logurte	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 ( $1.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium longum</i> SBT2928 ( $1.5 \times 10^9$ UFC/g).
Messaoudi et al. (2011) <sup>43</sup>	Probiótico em pó	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 ( $3 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 ( $3 \times 10^9$ UFC/g).
Steenbergen et al. (2015) <sup>44</sup>	Probiótico em pó	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus brevis</i> W63 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus lactis</i> (W19 e W58) ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g). <i>Lactobacillus casei</i> W56 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g).
Lew et al. (2019) <sup>46</sup>	Probiótico em pó	<i>Lactobacillus plantarum</i> P8 ( $2 \times 10^{10}$ UFC/g).
Chahwan et al. (2019) <sup>54</sup>	Probiótico em pó	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus brevis</i> W63 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> W56 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactococcus lactis</i> W19 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactococcus lactis</i> W58 ( $2.5 \times 10^9$ UFC/g).
Akkasheh et al. (2016) <sup>49</sup>	Probiótico em cápsula	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ( $2 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> ( $2 \times 10^9$ UFC/g), <i>Bifidobacterium bifidum</i> ( $2 \times 10^9$ UFC).
Rudzki et al. (2018) <sup>50</sup>	Probiótico em cápsula	<i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v ( $10 \times 10^9$ UFC/g).
Yang et al. (2014) <sup>57</sup>	Probiótico em cápsula	<i>Clostridium butyricum</i> (Quantidade não informado).
Pinto-Sanchez et al. (2017) <sup>55</sup>	Probiótico em pó	<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 ( $1 \times 10^{10}$ UFC/g).
Lyra et al. (2016) <sup>56</sup>	Probiótico em cápsula	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM ( $1 \times 10^{10}$ UFC/g).
Romijn et al. (2017) <sup>45</sup>	Probiótico em pó	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 I-1722 ( $3 \times 10^9$ UFC/g); <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 I-3470 ( $3 \times 10^9$ UFC/g).
Chunget al. (2014) <sup>58</sup>	Probiótico em tablete	<i>Lactobacillus helveticus</i> IDCC3801 (Quantidade não informado).

UFC: Unidades Formadoras de Colônias.

## DISCUSSÃO

Estudos científicos indicam que a modulação do sistema nervoso central (SNC) pela microbiota ocorre principalmente por mecanismos neuroimunes e neuroendócrinos, frequentemente envolvendo o nervo vago<sup>21</sup>. Essa comunicação é mediada por várias moléculas derivadas do metabolismo da microbiota, que incluem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), ácidos biliares secundários e metabólitos do triptofano<sup>22-24</sup>.

O nervo vago desempenha um papel essencial, sendo capaz de transmitir informações sobre a função dos órgãos do corpo para o cérebro<sup>25</sup>, e cuja atividade é sensível à nutrição, exercício e estresse<sup>26-28</sup>. A estimulação do nervo vago promove efeitos anti-inflamatórios<sup>29</sup> e é utilizada terapêuticamente para depressão refratária, dor e epilepsia<sup>30,31</sup>. Há também evidências de ambos os antidepressivos e ansiolíticos exercendo efeitos via nervo vago<sup>32,33</sup>, sugerindo que a modulação vagal pode ser um caminho comum para os efeitos de antidepressivos, ansiolíticos e probióticos<sup>34</sup>.

A comunicação através do sistema imunológico ocorre via interações entre os MAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) e receptores de reconhecimento de padrões incorporados ao longo do lúmen. Os MAMPs de bactérias benéficas, acionando receptores de reconhecimento de padrões, podem precipitar com secreção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10<sup>35,36</sup>. Neste contexto, probióticos podem se ligar aos principais receptores de reconhecimento de padrões, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e melhorando a expressão de citocinas anti-inflamatórias<sup>37</sup>.

A comunicação endócrina ocorre através do metabolismo do triptofano pela microbiota. As enzimas (Indoleamina 2,3-dioxigenase e triptofano 2,3-dioxigenase) que regulam a biossíntese de triptofano em quinurenina podem ser estimuladas pelo aumento de citocinas inflamatórias e de corticosteroides<sup>38</sup>. Este aumento da produção de quinurenina está associado com redução da neuroproteção e com depressão<sup>39</sup>. Diante disso, a composição da microbiota pode controlar esta biossíntese de acordo com as bactérias prevalentes na microbiota, sendo relevante, de acordo com estudos pré-clínicos, a utilização de probióticos na redução dos níveis de quinurenina<sup>40</sup>.

Em ensaios clínicos elaborados com pessoas saudáveis, os resultados foram inconsistentes sobre a melhora dos parâmetros avaliando a saúde mental. Enquanto alguns demonstraram uma redução significativa dos sintomas de ansiedade e/ou depressão na utilização de escalas<sup>41-43</sup>, outros não evidenciaram melhoras clinicamente relevantes<sup>44-46</sup>.

No estudo elaborado por Mohammadi et al.<sup>41</sup>, ao avaliar trabalhadores petroquímicos saudáveis, ao longo de 6 semanas, utilizando espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, foi obtido como resultado melhoras relevantes nos sintomas relacionados à ansiedade e depressão na utilização das escalas GHQ e DASS-14. Em contrapartida, os efeitos positivos nos marcadores séricos de stress (cortisol, eixo HPA, quirunenina, neuropeptídeo Y) não foram considerados significativos.

De forma correspondente Nishihira et al.<sup>42</sup> evidenciaram, através da suplementação de probióticos

contendo *Lactobacillus gasseri* SBT2055 ( $1,5 \times 10^9$ /g) e *Bifidobacterium longum* SBT2928 ( $1,5 \times 10^9$ /g), ao longo de 12 semanas, melhora significativa apenas nos sintomas de ansiedade utilizando a escala GHQ-28. Uma atenuação significativa do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol também foram observados, porém restrito aos participantes abaixo de 65 anos.

Messaoudi et al.<sup>43</sup>, em estudo conduzido ao longo de duas semanas utilizando a suplementação de probiótico contendo as espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, observaram redução dos sintomas de ansiedade e depressão medido particularmente pela escala HSC-90. Ao utilizar a escala HADS, foi observada apenas redução dos sintomas de depressão. De forma controversa aos estudos anteriores em pessoas saudáveis, foi evidenciada uma redução significativa do cortisol urinário.

Dentre os estudos em pessoas saudáveis sem desfechos positivos, Steenbergen et al.<sup>44</sup>, em seu estudo com duração de quatro semanas, utilizando diferentes cepas das espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, evidenciaram uma melhora significativa na incidência de pensamentos disfuncionais pela escala LEIDS-R, mas não obtiveram melhora clinicamente relevante na diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão nas escalas BDI e BAI. Apesar dos efeitos positivos na incidência de pensamentos negativos, o estudo apresenta limitações (não houve controle do consumo alimentar, produtos fermentados ou outros produtos que contenham probióticos).

Em concordância, Romjin et al.<sup>45</sup>, utilizando *Lactobacillus helveticus* R0052 I-1722 ( $3 \times 10^9$  UFC/g) e *Bifidobacterium longum* R0175 I-3470 ( $3 \times 10^9$  UFC/g) ao longo de oito semanas, não obtiveram resultados significativos nos sintomas relacionados ao tema proposto ao utilizar a escala DASS-42 e QIDS-SR16 entre os grupos de intervenção e controle.

No estudo conduzido por Lew et al.<sup>46</sup>, a suplementação da bactéria *Lactobacillus plantarum* P8 foi capaz de contribuir para a diminuição de marcadores inflamatórios e da redução dos sintomas de stress e ansiedade devido aos efeitos anti-inflamatórios, apesar dos mesmos não apresentarem efeitos significativos. Em estudos prévios sobre a suplementação da mesma bactéria, em adultos saudáveis, foi observada uma redução de bactérias patogênicas do intestino, aumentando as bactérias benéficas e a concentração de ácidos graxos de cadeia curta<sup>47,48</sup>.

Dentre os artigos avaliando indivíduos diagnosticados com depressão, foi observado por Akkasheh et al.<sup>49</sup> que, quando ofertado ao grupo intervenção cápsulas contendo probióticos que consistia em três linhagens viáveis e liofilizadas, como a *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  UFC/g), *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  UFC/g), o grupo intervenção obteve uma diminuição na pontuação do Inventário de Depressão Beck (BDI), na função da insulina e nos biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com Transtorno de Depressão Maior (TDM).

No Estudo elaborado por Rudzki et al.<sup>50</sup>, melhorias nas funções cognitivas através do uso de probiótico *Lactobacillus Plantarum* 299v foram observados, assim



como a atenuação da concentração de quinurenina. Este efeito se torna relevante uma vez que os efeitos neurotóxicos e neurodegenerativos no SNC podem prejudicar a imunomodulação e a neuroproteção. Assim, supõe-se que a redução nas concentrações de quinurenina podem ser consideradas um recurso preventivo, visto que o aumento da mesma tem um papel significativo na patogênese da depressão<sup>51-53</sup>.

No estudo triplo-cego realizado por Chahwan et al.<sup>54</sup>, em adultos com níveis leves a grave de depressão, evidenciou-se que os participantes usando probiótico contendo as espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, na concentração de  $2,5 \times 10^9$  UFC/g, demonstraram melhorias não significativas nos sintomas depressivos medidos pelo escore BDI-II, sugerindo assim, efeitos terapêuticos positivos, mas sem relevância clínica. Ao mesmo tempo, o estudo não evidenciou efeitos significativos na redução dos sintomas de ansiedade ou depressão.

Em estudos que avaliaram indivíduos com o diagnóstico de síndrome do intestino irritável, foi evidenciado por Pinto-Sanchez et al.<sup>55</sup>, ao utilizar *Bifidobacterium longum* NCC3001 ( $10^{10}$  UFC/g), uma redução significativa dos sintomas indicadores de depressão, mas não de ansiedade. De forma semelhante, Lyra et al.<sup>56</sup>, em um estudo triplo-cego utilizando espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na concentração de  $3 \times 10^9$  UFC/g, obtiveram como resultado melhoras significativas tanto dos sintomas de ansiedade como de depressão.

Em um único estudo avaliando pacientes com câncer de laringe, Yang et al.<sup>57</sup> observaram, ao longo de oito semanas utilizando exclusivamente o *Clostridium butyricum*, uma redução significativa apenas dos sintomas de ansiedade, mas não de sintomas depressivos, na escala HAMA. De forma auxiliar, neste mesmo estudo houve também uma atenuação significativa do hormônio liberador de corticotrofina (CRF).

Conforme apontado, as publicações científicas demonstram uso de diversas espécies de probióticos para tratamento da depressão, utilizando inclusive probióticos multiespécies. As espécies *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* foram as mais empregadas nos estudos. As doses variaram de  $10^7$  a  $7 \times 10^9$  UFC/g e a duração da administração de probióticos foi de 4 a 12 semanas. Porém, o momento do dia em que os probióticos foram ingeridos pelo grupo intervenção não foi detalhado, assim como o efeito dessa suplementação continuada não foi esclarecido. Nenhum estudo apontou reações adversas graves relacionada ao uso do suplemento.

Ademais, é possível notar nos estudos apresentados que existem muitos fatores que podem influenciar os efeitos relacionados a suplementação de probiótico, e estes devem ser observados, como dieta, uso de suplementos alimentares, uso de medicamento

antidepressivo, uso de melatonina ou outras substâncias e outros fatores que podem não só alterar a microbiota durante a intervenção, mas podem alterar os desfechos psicológicos - ansiedade e depressão.

De modo geral, o presente estudo tratou de aspectos importantes, evidenciando a suplementação de probióticos como terapia adjuvante no tratamento dos sintomas associados a ansiedade e depressão. No entanto as limitações do estudo devem ser mencionadas. No que se refere a quantidade de artigos analisados, embora existam muitos estudos que analisaram o impacto do uso de probióticos em alterações de humor, são poucos os que observaram apenas o desfecho sintomas depressivos e ansiedade. Muitos estudos retratam conjuntamente a ansiedade, humor e cognição, o que podem facilmente se associar a outros transtornos e doenças, configurando assim o viés de não se saber claramente se a intervenção realizada atua na depressão ou a transtornos usualmente correlacionados a ela. Outro ponto refere-se à heterogeneidade da amostra, a qual variou entre pacientes saudáveis ou com alterações no estado de saúde - como Síndrome do Intestino Irritável, câncer de laringe, depressão. Neste aspecto, tem-se variabilidades biológicas distintas de microrganismos, e é importante considerar os diferentes impactos que uma mesma intervenção pode ter em tais microbiotas. No entanto, a heterogeneidade da amostra se deu devido a quantidade escassa de ensaios clínicos controlados disponíveis.

Outrossim, os resultados encontrados fornecem evidências de que a microbiota intestinal desempenha um papel no estresse, ansiedade e depressão, talvez através do sistema nervoso entérico, bem como do sistema nervoso central. É evidente que as investigações clínicas devem ser estendidas para elucidar os mecanismos e marcadores fisiológicos associados ao uso de probióticos na redução dos sintomas de ansiedade e depressão.

## CONCLUSÃO

Mesmo diante dos extensos efeitos positivos em estudos pré-clínicos, os benefícios dos probióticos na atenuação dos sintomas de ansiedade e depressão em humanos necessitam de mais pesquisas para determinar a sua eficácia. Nesse sentido, é necessário considerar em estudos futuros o controle de variáveis em relação ao suplemento (dosagem e cepas), ao público estudado (gênero, idade, país de origem, controle da alimentação, nível de saúde) e ao design do estudo (duração do tratamento). Apesar da segurança da suplementação de probióticos, os mesmos não são recomendados como substitutos da terapia medicamentosa.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates, [online]. Geneva: Switzerland; 2017 [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/W>
2. Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. JAMA. 2017;317(15):1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>

HO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf

3. Murray E, Sharma R, Smith KB, Mar KD, Barve R, Lukasik M, et al. Probiotic consumption during puberty mitigates LPS-induced immune responses and protects against stress-induced depression- and anxiety-like behaviors in adulthood in a sex-specific manner. *Brain Behav Immun*. 2019;81:198-212. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.016> PMID:31212008
4. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179-88. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005> PMID:20696216
5. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-55. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108> PMID:21876150 PMCid:PMC3179073
6. Cryan JF, Dinan TG. Mindaltering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346> PMID:22968153
7. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-73. <https://doi.org/10.1126/science.1223490> PMCid:PMC4420145
8. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9. <https://doi.org/10.1038/nature11552> PMID:22972297
9. Sharon G, Garg N, Debelius J, Knight R, Dorrestein PC, Mazmanian SK. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab*. 2014;20(5):719-30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.016> PMID:25440054 PMCid:PMC4337795
10. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Working Group Report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food [Internet]. London, Ontario, Canada; FAO/WHO; 2002 May [cited 2020 Nov 12]. Available from: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
11. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001> PMID:23759244
12. Schousboe A, Waagepetersen HS. GABA: Homeostatic and pharmacological aspects. *Prog Brain Res*. 2007;160:9-19. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)60002-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)60002-2)
13. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33(8):574-81. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024> PMID:21732396
14. Health Canada [Internet site]. Accepted claims about the nature of probiotic microorganisms in food. Health Canada; 2009 Apr 16 [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://bit.ly/32BfhyA>
15. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1615-27. <https://doi.org/10.1111/nmo.12427> PMID:25251188
16. Savignac HM, Tramullas M, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res*. 2015;287:59-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044> PMID: 25794930
17. Mulder IE, Schmidt B, Lewis M, Delday M, Stokes CR, Bailey M, et al. Restricting microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. *PLoS One*. 2011;6(12):e28279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028279> PMID:22216092 PMCid:PMC3245219
18. Lewis MC, Inman CF, Patel D, Schmidt B, Mulder I, Miller B, et al. Direct experimental evidence that early-life farm environment influences regulation of immune responses. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(3):265-9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01258.x> PMID:22300455
19. Butler JE, Weber P, Sinkora M, Baker D, Schoenherr A, Mayer B, et al. Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets. VIII. Colonization is required for newborn piglets to make serum antibodies to T-dependent and type 2 T-independent antigens. *J Immunol*. 2002;169(12):6822-30. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.6822> PMID:12471114
20. National Collaborating Centre for Methods and Tools [Internet]. Effective Public Health Practice Project. Quality assessment tool for quantitative studies. Hamilton, Ontario: Effective Public Health Practice Project; 1998 [cited 2002 Nov 12]. Available from: <https://merst.ca/ephpp/>
21. Wang L, Zhang J, Guo Z, Kwok L, Ma C, Zhang W, et al. Effect of oral consumption of probiotic *Lactobacillus plantarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages. *Nutrition*. 2014;30(7-8):776-83.e1. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.018> PMID:24984992
22. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3698-03. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106> PMID:19234110 PMCid:PMC2656143
23. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364-71. <https://doi.org/10.2337/db11-1019> PMID:22190648 PMCid:PMC3266401
24. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047> PMID:25860609 PMCid:PMC4393509
25. Thayer JF, Sternberg EM. Neural concomitants of immunity: focus on the vagus nerve. *Neuroimage*. 2009;47(3):908-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.058> PMID:19481613 PMCid:PMC2860274
26. Spalding TW, Jeffers LS, Porges SW, Hatfield BD. Vagal and cardiac reactivity to psychological stressors in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(3):581-91. <https://doi.org/10.1097/00005768-200003000-00006> PMID:10730999
27. Mezzacappa ES, Kelsey RM, Katkin ES, Sloan RP. Vagal rebound and recovery from psychological stress. *Psychosom Med*. 2001;63(4):650-57. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00018> PMID:11485119
28. de Haan JJ, Hadfoune M, Lubbers T, Hodin C, Lenaerts K, Ito A, et al. Lipid-rich enteral nutrition regulates mucosal mast cell activation via the vagal anti-inflammatory reflex. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol*. 2013;305(5):G383-91. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00333.2012> PMID:23812038
29. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62. <https://doi.org/10.1038/35013070> PMID:10839541
30. Kirchner A, Birklein F, Stefan H, Handwerker HO. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*. 2000;55(8):1167-71. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.8.1167> PMID:11071495
31. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNSTM) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):713-28. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8)
32. Salam OMA. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid secretion via a vagal pathway in anaesthetised rats. *Pharmacol Res*. 2004;50(3):309-16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.01.010> PMID:15225675
33. Smith R, Allen JJ, Thayer JF, Fort C, Lane RD. Increased association over time between regional frontal lobe BOLD change magnitude and cardiac vagal control with sertraline

- treatment for major depression. *Psychiatry Res.* 2014;224(3):225-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.015> PMID:25282511
34. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-81. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002> PMID:27793434 PMCID:PMC5102282
  35. O'Mahony, L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541-51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050> PMID:15765388
  36. Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol.* 2013;14(7):668-75. <https://doi.org/10.1038/ni.2635> PMID:23778794 PMCID:PMC4109969
  37. Zhou W, Lv H, Li MX, Su H, Huang LG, Li J, et al. Protective effects of bifidobacteria on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):11505-14. <https://doi.org/10.4238/2015.September.28.2> PMID:26436391
  38. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8(20):1-27. <https://doi.org/10.1017/S1462399406000068> PMID:16942634
  39. Myint AM, Kym YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord.* 2007;98(1-2):143-51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.013> PMID:16952400
  40. Desbonnet L, Garret L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.* 2008;43(2):164-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009> PMID:18456279
  41. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci.* 2016;19(9):387-95. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023> PMID:25879690
  42. Nishihira J, Kagami-Katsuyama H, Tanaka A, Nishimura M, Kobayashi T, Kawasaki Y. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Funct Foods.* 2014;11:261-68. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.09.002>
  43. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-64. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319> PMID:20974015
  44. Steenbergen L, Sellaro R, Van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003> PMID:25862297
  45. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(8):810-21. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694> PMID:28068788 PMCID:PMC5518919
  46. Lew LC, Hor YY, Yusoff NAA, Choi SB, Yusoff MSB, Roslan NS, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2053-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010> PMID:30266270
  47. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Reparaz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, Wang L. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun.* 2014;5:4432. <https://doi.org/10.1038/ncomms5432> PMID:25043484 PMCID:PMC4118494
  48. Kwok LY, Guo Z, Zhang J, Wang L, Qiao J, Hou Q, et al. The impact of oral consumption of *Lactobacillus plantarum* P-8 on faecal bacteria revealed by pyrosequencing. *Benef Microbes.* 2015;6(4):405-13. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0063> PMID:25653153
  49. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr.* 2016;32(3):315-20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003> PMID:26706022
  50. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Malus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;100:213-22. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010> PMID:30388595
  51. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(7):465-77. <https://doi.org/10.1038/nrn3257> PMID:22678511 PMCID:PMC3681811
  52. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation.* 2011;8:94. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-94> PMID:21831269 PMCID:PMC3177898
  53. Wichers MC, Koek GH, Robaey S, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferonalpha-induced depletion symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol psychiatry.* 2005;10(6):538-44. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001600> PMID:15494706
  54. Chahwan B, Kwan S, Isik A, Van hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019;253:317-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097> PMID:31078831
  55. Pinto-sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003> PMID:28483500
  56. Lyra A, Hillila M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10631-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10631> PMID:28082816 PMCID:PMC5192275
  57. Yang H, Zhao X, Tang S, Huang H, Ning Z, Fu X, et al. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(1):e92-6. <https://doi.org/10.1111/ajco.12120> PMID:24571169
  58. Chung YC, Jin HM, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park JI, et al. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *J Funct Foods.* 2014;10:465-74. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007>

---

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: BCC, GSS, PHAF, LMRA

Análise e interpretação dos dados: BCC, GSS, PHAF

Coleta de dados: BCC, GSS, PHAF

Redação do manuscrito: BCC, GSS, PHAF

Revisão crítica do texto: LMRA

Aprovação final do manuscrito\*: BCC, GSS, PHAF, LMRA

Análise estatística: Não se aplica

Responsabilidade geral pelo estudo: LMRA

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** não se aplica.