



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA GABRIELLA OLIVEIRA DE SOUSA

EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

**RECIFE – PE
2022**

MARIA GABRIELLA OLIVEIRA DE SOUSA

**EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco

Orientador(a): Prof. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira
Macedo

RECIFE – PE
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sousa, Maria Gabriella Oliveira de.
Efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: uma revisão de literatura /
Maria Gabriella Oliveira de Sousa. - Recife, 2022.
55 p. : il., tab.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Probiótico. 2. Microbiota. 3. Depressão. 4. Ansiedade. I. Macêdo,
Danielle Patrícia Cerqueira . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Aprovada em: 24/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 03/11/2022 11:38:00-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 MAYARA BARBARA DA SILVA
Data: 24/10/2022 12:40:28-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Mayara Barbara da Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 JESSICA DE ANDRADE GOMES SILVA
Data: 24/10/2022 11:58:47-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Dra. Jessica Andrade Gomes Silva
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Rayane Siqueira de Sousa
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

À minha bisavó paterna, Dina (In Memoriam). À minha mãe, Walquiria. À minha avó materna, Marlene Oliveira. Aos meus padrinhos, Cintia, Débora, Neide e Oberaldo. Aos meus tios, Fátima, Eudes e Maria do Carmo. Vocês são a certeza e o cuidado de Deus em minha vida. A força para continuar e o abrigo da minha caminhada.

Agradeço a Deus por ter me concedido esta graça, sonho este, que Ele guardou com carinho para que chegasse no momento certo e ao chegar, de modo algum me desamparou na caminhada, me mostrando que aos olhos da fé jamais será impossível. Obrigada por toda proteção e por me guardar como a menina dos teus olhos, Pai.

À minha bisavó paterna Dina (In Memoriam), a qual mesmo que por pouco tempo juntas tive o prazer de ouvir sobre seus sonhos desse momento da minha vida. A senhora sempre estará presente em meu coração, nosso amor e elo ultrapassa as barreiras do céu. Essa vitória também é sua, bisa.

À minha avó materna Marlene, que sempre foi minha força para prosseguir. E o cuidado vivo de Deus na minha vida. Que vibra minhas conquistas e sofre minhas dores. À quem devo tudo que sou. Os seus pedidos de proteção sempre ecoaram aos céus, vó. A senhora é o meu anjo da guarda na terra. Tudo isso é por você.

À minha mãe Walquiria, minha inspiração e exemplo. Deus sempre te usou para me introduzir na vida com mais doçura, mãe. Essa vitória começou desde as primeiras palavras que a senhora me ensinou a falar e escrever. Obrigada por estar comigo nos momentos mais felizes e tristes da minha vida. Sem o seu colo eu não aguentaria. Oro ao Pai que me conceda a graça de te retribuir tudo. Essa conquista é nossa, faz parte das suas orações, é para você.

Aos meus tios Fátima e Eudes, à quem posso sorrir e chorar. À quem sempre pude contar quando não sabia mais como prosseguir, e que nunca mediram esforços para me ajudar. Vocês transmitem o sentido de família, cada um me preenche com seu jeito único de ser, guardo muito de vocês em mim.

À minha tia Maria do Carmo, que acreditou no meu sonho e lutou para que eu mudasse de cidade. Obrigada por segurar minha mão e mostrar que era possível. Deus te usou para que eu conseguisse, tia. Maria sempre passa na frente em minha vida, assim como aprendi te ouvindo.

Aos meus primos Erick, Edmar, Elido e Elaine, aos quais não esqueceram da bondade e união que nossa avó nos ensinou e quem posso contar verdadeiramente como irmãos. Obrigada pela torcida.

Aos meus padrinhos Neide e Oberaldo Machado, por me abraçarem fielmente neste sonho e terem contribuído de forma tão generosa com minha estadia. Obrigada por todo incentivo e carinho. Sinto a torcida de vocês de perto em minha jornada.

A Thulyo Victor, meu melhor amigo e companheiro de vida. Que mesmo chegando já no final desse ciclo se orgulha e me incentiva a crescer. Obrigada por toda dedicação, apoio, cuidado e paciência. Você tornou essa caminhada mais leve.

À Claudia Maria, minha mãe adotiva da capital, que sempre cuidou e se preocupou comigo. Que sua vida seja repleta de bênçãos, tia.

A Carlos Moraes, que se tornou um grande amigo nesta jornada. E posso conversar e pedir conselhos. Obrigada por tudo.

Às minhas amigas de infância Rafaeli Dantas e Gabriela Sena, por se manterem presentes apesar dos kms, sendo morada de bons sentimentos e encorajamento nos momentos difíceis. Nossa torcida é recíproca.

Aos meus amigos e professores da Escola de Aplicação Professor Chaves, que me impulsionaram neste sonho da graduação.

Às minhas amigas Rayane Siqueira e Jéssica Oliveira, minhas maiores surpresas desta graduação. Vocês são prova do amor de Deus em minha vida. Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos em que mais precisei. Que honra conhecer alguém de coração lindo como o de vocês.

À Cintia Cardoso, amiga que chegou há pouco tempo e já tem um grande espaço no meu coração. Obrigada pelos conselhos e risadas. Você é alegria na minha vida.

À Thalya Colaço, minha irmãzinha de curso e a quem eu sempre pude contar em todos os momentos. Você me ensinou muito sobre a vida e dessa jornada levarei um pouco de você. Obrigada por tanto.

À Mariana Monteiro, minha dupla de graduação e que de maneira doce me contava sobre força. Tem o dedo de Deus na nossa amizade. Você é muito especial pra mim.

À Kalline Menezes, que tanto me ensinou sobre paciência e perseverança. Obrigada por sempre me escutar quando precisei e por todas as palavras amigas. Você é incrível.

As minhas amigas do farmácidas que estiveram ao meu lado na maior parte desses cinco anos, sempre mantendo a parceria apesar de qualquer diferença. Desejo florescimento na vida de vocês.

Aos meus amigos do grupo “acoplamento”, vocês amenizaram o peso desta jornada e foram acolhimento nos dias difíceis. Ao lado de vocês entendi o significado da frase “aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe”. Obrigada pelas incontáveis risadas. Desejo prosperidade na vida de cada um.

À Vanessa Fernandes e Diego Ramalho, farmacêuticos ímpares a quem tive oportunidade de conviver e admirar. Foi muito bom encontrar profissionais como vocês, competentes, gabaritados. Levarei um pouco de vocês em mim.

À todos os docentes da Universidade Federal de Pernambuco que eu tive o privilégio de conhecer. Em especial aos Doutores Danilo Bedor e Teresinha Gonçalves que me acolheram como estudante de iniciação científica no NUDFAC e BIOFARMATOX. E ao casal de professores Drs. Padovan e o ao Dr. Filipe Duarte, por me concederem a oportunidade de ser monitora em suas disciplinas.

À minha orientadora, a Professora Dra. Danielle Macêdo, a quem tanto admiro como pessoa e profissional. Obrigada por estender a mão e aceitar esse desafio.

À Universidade Federal de Pernambuco, minha casa de orgulho, local que tanto sonhei estar e foi palco de tantas realizações em minha vida.

*A vontade de Deus sempre será perfeita e agradável.
Ele jamais coloca em nossos corações um sonho impossível de se realizar. Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.*

Ecles 3:1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais funções da microbiota intestinal	21
Figura 2 - Resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estresse	25
Figura 3 - Influência da microbiota no desenvolvimento da disbiose intestinal	26
Figura 4 - Diagrama de fluxo da busca na literatura e seleção dos estudos	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos de cepas probióticas em distúrbios depressivos	33
Tabela 2 - Efeitos de cepas probióticas em distúrbios de ansiedade	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AcetilCoA -	acetilcoenzima A
AGCC -	ácidos graxos de cadeia curta
BDNF -	fator neurotrófico derivado do cérebro
DASS -	escala de estresse de ansiedade de depressão
FAO -	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação
FIH -	fator induzível por hipóxia
GABA -	γ -aminobutírico
GI -	gastrointestinais
HHA -	hipotalâmico-hipófise-adrenal
IL -	Interleucina
MAMPs -	padrões moleculares associados a micróbios conservado
MIC -	<i>microbiota-intestino-cérebro</i>
SNC -	sistema nervoso central
SNE -	sistema nervoso entérico
TDM -	transtorno depressivo maior
TNF- α -	fator de necrose tumoral- α
Treg -	linfócitos T reguladores

RESUMO

A depressão e ansiedade são as doenças mentais mais prevalentes no século XXI, cujo tratamento envolve antidepressivos e ansiolíticos. Devido a associação da microbiota intestinal nos distúrbios psiquiátricos, os probióticos estão sendo propostos como uma nova alternativa farmacológica. Esta revisão bibliográfica, sintetiza as evidências existentes no eixo *microbiota-intestino-cérebro*, evidenciando os principais mecanismos biológicos desse sistema e a influência terapêutica dos probióticos no alívio dos sintomas da ansiedade e depressão. Três bancos de dados online foram empregados, sendo eles, Pubmed, Google Scholar e Science Direct, buscando estudos entre os anos de 2018-2022, artigos de dados originais (artigos de pesquisa) no idioma inglês e que tivessem o diagnóstico de transtorno depressivo e/ou ansiedade, contando também, com a administração de probióticos. Para a realização da pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: (1) "Probiotic" and (2) "Microbiome" OR "Microbiota" and (3) "Depression" and (4) "Anxiety", e suas combinações. Foram excluídos do estudo revisões sistemáticas, estudo de caso e a presença de outras patologias associadas. Dos quarente e um artigos selecionados, vinte e oito pesquisas tiveram enfoque em depressão e probióticos, doze eram estudos clínicos e dezesseis estudos *in vivo* (camundongos ou ratos). Para as pesquisas com ansiedade, foram selecionados treze trabalhos, sete realizados com humanos, cinco com animais (camundongos ou ratos) e um com peixe-zebra. O tratamento com cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mostrou-se efetivo na redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-10), redução de cortisol plasmático e produção de ácidos graxos de cadeia curta. Pode-se inferir que, os probióticos parecem exercer efeito benéfico para distúrbios psiquiátricos, mas estudos complementares devem ser realizados, a fim de verificar a ação específica de cada estirpe bacteriana, além de superar as variações nos desenhos experimentais. Desse modo, a literatura sugere possíveis efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos probióticos.

Palavras-chave: Antidepressivo. Ansiolítico. Cérebro. Intestino. Microbiota.

ABSTRACT

Depression and anxiety are the most prevalent mental illnesses in the 21st century, whose treatment involves antidepressants and anxiolytics. Due to the association of the intestinal microbiota in psychiatric disorders, probiotics are being proposed as a new pharmacological alternative. This literature review summarizes the existing evidence on the microbiota-gut-brain axis, highlighting the main biological mechanisms of this system and the therapeutic influence of probiotics in relieving symptoms of anxiety and depression. Three online databases were used, namely Pubmed, Google Scholar and Science Direct, searching for studies between the years 2018-2022, original data articles (research articles) in English and that had the diagnosis of depressive disorder and / or anxiety, also counting on the administration of probiotics. The following descriptors were used to carry out the research: (1) "Probiotic" and (2) "Microbiome" OR "Microbiota" and (3) "Depression" and (4) "Anxiety", and their combinations. Systematic reviews, case studies and the presence of other associated pathologies were excluded from the study. Of the forty-one articles selected, twenty-eight studies focused on depression and probiotics, twelve were clinical studies, and sixteen were in vivo studies (mice or rats). For research on anxiety, thirteen studies were selected, seven performed with humans, five with animals (mice or rats) and one with zebrafish. Treatment with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains proved to be effective in reducing pro-inflammatory cytokines (IL-10), reducing plasma cortisol and production of short-chain fatty acids. It can be inferred that probiotics seem to have a beneficial effect on psychiatric disorders, but complementary studies should be carried out in order to verify the specific action of each bacterial strain, in addition to overcoming variations in experimental designs. Thus, the literature suggests possible anxiolytic and antidepressant effects of probiotics.

Keywords: Antidepressant. Anxiolytic. Brain. intestine. Microbiota.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
3.1 MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA	20
3.2 PROBIÓTICOS	23
3.2.1 Mecanismos de ação dos probióticos	24
3.2.2 Mecanismos de ação dos probióticos no SNC	25
3.3 EIXO MICROBIOMA-INTESTINO-CERÉBRO	26
3.4 PROBIÓTICOS E DEPRESSÃO.....	28
3.5 PROBIÓTICOS E ANSIEDADE	29
4 MATERIAS E MÉTODOS	31
4.1 TIPO DE PESQUISA	31
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	31
4.2.1 Critérios de Inclusão	31
4.2.2 Critérios de exclusão.....	31
4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	32
5 RESULTADOS.....	33
6 DISCUSSÃO	41
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Os seres humanos são constituídos por uma complexa rede de bactérias com extensa variedade genética compatível com o genoma do hospedeiro, a maioria das quais residem nos intestinos (CREMONESI *et al.* 2018). A sinergia e o dinamismo desses microrganismos podem favorecer a fisiologia normal do hospedeiro, possibilitando significativamente funções essenciais, sem as quais o ser humano não poderia ter desenvolvido, como a digestão dos alimentos, manutenção do sistema imunológico, influência na permeabilidade de mucosas e modulação da saúde mental (YADAV; VERMA; CHAUHAN, 2018).

Notavelmente, tais benefícios possibilitaram a construção do conceito de “probióticos” em 2002 pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), como “*microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro*” (ZENDEBOODI *et al.* 2020). Assim, quando ingeridos, podem estimular o desenvolvimento do microbioma, garantindo o equilíbrio entre patógenos e bactérias benéficas (DUDEK-WICHER *et al.* 2020). A composição da microbiota humana é influenciada por fatores genéticos, ambientais e patológicos, mas geralmente predomina os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, contudo há presença de protozoários e vírus (COX; WEINER, 2018).

Segundo Jena *et al.* (2020), muitas cepas bacterianas são consideradas psicobióticas, tendo em vista que, conseguem atuar benéficamente no sistema nervoso central (SNC). Esses micro-organismos tendem a estimular o metabolismo e funções cerebrais através da ativação de fatores imunológicos, endócrinos e neuronais, integrando o *eixo microbiota-intestino-cérebro* (MIC) (SUGANY; KOO, 2020). Nesse sentido, desequilíbrios na comunidade bacteriana intestinal podem influenciar a saúde do cérebro, ou *vice-versa*, favorecendo o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, como ansiedade, depressão, alterações no aprendizado e na memória (SNIGDHA *et al.* 2022).

Os mecanismos envolvidos na relação entre o microbioma intestinal e as funções cerebrais são diversos, mas, possivelmente, podem estar interligados com a digestão de aminoácidos dietéticos, regulação de neurotransmissores gastrointestinais, como a serotonina e a acetilcolina (YUAN *et al.* 2020). Além desses,

a comunicação intestino-cérebro é favorecida pela atuação de metabólitos de origem microbiana no nervo vago e no sistema nervoso entérico (TYAGI *et al.* 2020).

Contudo, não existe um mecanismo único para explicar o *eixo microbiota-intestino-cérebro*, ou até mesmo o impacto integral dos probióticos na modulação de alterações neuronais. Esta revisão descreve o efeito da microbiota intestinal nas funções cerebrais, com enfoque nos distúrbios comportamentais, incluindo a depressão e ansiedade, evidenciando as principais rotas de comunicação intestino-cérebro e a importância farmacológica dos probióticos no alívio de sintomas de transtornos mentais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar através de uma revisão bibliográfica sistemática o efeito dos probióticos na rota *intestino-cérebro* no alívio de sintomas da ansiedade e depressão.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os benefícios da microbiota intestinal humana nos distúrbios comportamentais descritos na literatura;
- Descrever os mecanismos de comunicação envolvidos no *eixo microbiota-intestino-cérebro* relatados em artigos científicos;
- Apresentar, baseado nos trabalhos avaliados, as principais causas de alterações na microbiota intestinal observadas em transtornos neuronais;
- Relatar, através dos dados da literatura, a influência farmacológica dos probióticos nos sintomas de ansiedade e depressão.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

A microbiota humana é um ecossistema altamente dinâmico composta por uma população de microrganismos variada, sendo estes, pertencentes a archaea, bactérias, eukarya, protozoários e vírus, totalizando um volume superior a 10^{14} , distribuídos em 12 filos diferentes, com cerca de 2172 espécies, peculiaridade que torna a composição genética desses seres microscópicos mais ampla quando comparada com a presente no corpo humano (THURSBY; JUGE, 2017).

No intestino, predomina o filo Firmicutes (~10 % - 40 %), subdividido em dois grupos, o *Clostridium clusters* XIVa e o IV (GRIGOR'EVA, 2020). O *Clostridium clusters* XIVa é composto pelos gêneros *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Roseburia* e *Butyrivibrio*, ao passo que, o *Clostridium clusters* IV compreende o *Clostridium*, *Eubacterium*, e algumas espécies de *Ruminococcus* (LOPETUSO *et al.* 2013). Agregado a esses gêneros, encontra-se cepas de *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Veillonella*, além dos filos Bacteroidetes (*Bacteriodes* e *Prevotella*), Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia e Euryarchaeo (SENGHOR *et al.* 2018).

O intestino delgado possui menor população bacteriana, porém com maior dinamismo, respondendo estímulos com mais rapidez quando comparada as estirpes do cólon, no geral, estima-se que o duodeno apresenta 10^{4-5} UFC/mL e o íleo distal 10^{7-8} UFC/mL de bactérias, essa última região também compreende quantidades maiores de cepas gram-positivas e anaeróbicas facultativas (KASTL *et al.* 2020).

No geral, a variação na composição da microbiota entre os indivíduos se dá por fatores genéticos, ambientais, nutricionais, dentre outros, contudo, seu desenvolvimento ocorre no início da vida, sendo a infância e a adolescência os períodos mais propícios para modulação das espécies microbiológicas gastrointestinais (GI) (MACQUEEN; SURETTE; MOAYYEDI, 2017). Segundo Francino (2018), do nascimento até os primeiros três anos ocorre a colonização do intestino por bactérias pertencentes ao filo Actinobacteria e Proteobacteria, após esse período há expansão das espécies Firmicutes e Bacteroidetes. Coincidentemente a essa mudança na predominância de gêneros, é notório a formação de sinapses, dos

neurônios e a poda do córtex cerebral, assim, as disbioses intestinais podem influenciar o desenvolvimento do cérebro (CERDO *et al.* 2017).

Devido à grande variedade da microbiota, as bactérias residentes no intestino podem modular a fisiologia normal e suscetibilidade a doenças do hospedeiro (YADAV; VERMA; CHAUHAN, 2018). Dentre as funções do microbioma intestinal, destaca-se a proteção da barreira mucosa, nutrição, defesa do hospedeiro, regulação imunológica, efeitos psicoativos e etc (THURSBY; JUGE, 2017).

A fermentação de carboidratos pelas bactérias intestinais gera ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, esse serve como substrato metabólico para células epiteliais intestinais, assim, sua diminuição pode favorecer o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais (CORRÊA-OLIVEIRA *et al.* 2016). Segundo Kelly *et al.* (2015), o oxigênio presente no trato GI direciona o consumo de butirato para produção de energia, além disso, estabiliza o fator induzível por hipóxia (FIH), considerado um fator de transcrição que regula genes envolvidos na eliminação de xenofóbicos, produção de mucina e função de barreira.

As bactérias da microbiota intestinal produtoras de ácido lático são capazes de estimular a síntese de vitaminas essenciais, como a vitamina B12 (THURSBY; JUGE, 2017). O gênero *bifidobactérium* produz folatos, envolvido na síntese e reparo do DNA, somado isso, também estão presentes no intestino microrganismos sintetizadores de vitamina K, riboflavina, biotina, ácido nicotínico, ácido pantotênico, piridoxina e tiamina (STALEY *et al.* 2017).

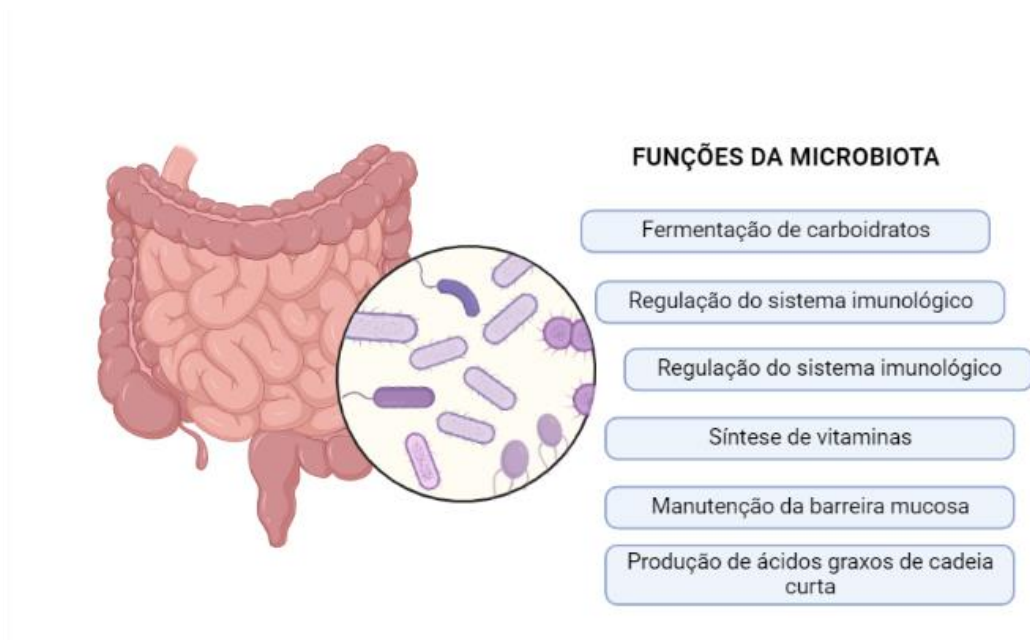
A microbiota também é responsável por manter as funções imunológicas do organismo, como o desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino (SHI; MU, 2017). Os linfócitos T reguladores (Treg) ajudam na conservação da tolerância à microbiota, reconhecendo antígenos presentes em *Clostridiales*, *Bacteroides* e *Lactobacillus*, assim, redução no número de células T pode estimular anticorpos atacar bactérias benéficas (CHIU *et al.* 2017). A produção de IgA pela microbiota intestinal consegue estabilizar a homeostase da mucosa intestinal até a vida adulta, visto que, essa imunoglobulina limita a exposição das células intestinais a bactérias patogênicas, como as proteobactérias (OLIVEIRA *et al.* 2017).

Os efeitos do microbioma não se reduzem à ação local, mas modulam a imunidade sistêmica, isso ocorre através da interação com tecidos próximos e/ou produção de metabólitos com células extra intestinais (GEVA-ZATORSKY *et al.* 2017). O muco colônico intestinal é composto por bactérias ativadoras (Ex: *Bacteroides*) de células T

CD8, responsáveis por proteger o organismo de infecções (WEGORZEWSKA *et al.* 2019). Somado a isso, o hospedeiro detecta os AGCC produzidos pela fermentação de carboidratos através de receptores acoplados a proteínas G e receptores nucleares, essa interação ativa mecanismos reguladores da renovação celular, inibem citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-12 (IL-12), interleucina-6 (IL-6), entre outros (YOO *et al.* 2020).

Segundo Huang *et al.* (2018), a disbiose intestinal, processo em que ocorre desequilíbrio microbiano com grande elevação de cepas patogênicas, está envolvida em distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, esquizofrenia e disfunção cognitiva. A atuação das bactérias no SNC ocorre mediante fenômenos como mielinização, neurogênese e ativação microglial (ERNY *et al.* 2015), os mecanismos envolvidos nesses eventos estão relacionados a vias imunológicas (citocinas), endócrinas (cortisol) e neuronais (sistema vago entérico), no geral, bactérias intestinais (*Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp) sintetizam neurotransmissores, como a serotonina (CENIT; SANZ; CODOÑER-FRANCH, 2017). Algumas funções da microbiota intestinal no corpo humano estão descritas na figura 1.

Figura 1. Principais funções da microbiota intestinal



Fonte: Autoria própria (2022)

3.2 PROBIÓTICOS

O termo probiótico é originado das palavras gregas *pro* e *bios* que significa “para a vida”. São caracterizados por serem bactérias benéficas que, quando ingeridas em quantidades apropriadas, modulam a saúde do hospedeiro, incluindo efeitos psicoativos (DINAN; CRYAN, 2017). Apesar dessa definição, outros significados foram delegados, como *paraprobióticos*, referente a células probióticas mortas e/ou inativadas, os *pósbióticos*, definidos como os metabólitos liberados pelos probióticos, e *psicobióticos* ou probióticos que proporcionam benefícios à saúde mental (ZENDEBOODI *et al.* 2020).

Atualmente, estão incluídos nessa classe de micro-organismos os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, algumas cepas de *Streptococcus* e *Enterococcus*, dentre outros (SANDERS *et al.* 2019). Segundo Foley *et al.* (2019), cepas classificadas como probióticas devem possuir certos atributos físico-químicos, como capacidade de aderir a membrana mucosa, tolerância a ácidos e bile, atividade de hidrolase de sais biliares, ausência de lipopolissacarídeos causadores de inflamação e efeito inibidor de bactérias patogênicas.

Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são amplamente utilizados em produtos alimentícios com propriedades probióticas, caracterizadas como bactérias gram-positivas, catalase negativa, capazes de produzir ácido lático e AGCC como produto final da fermentação de carboidratos (RANADHEERA; NAUMOVSKI; AJLOUNI, 2018). Tais espécies são reconhecidamente seguras para consumo, mediante os critérios de origem da cepa, a resistência a antibióticos, exclusão competitiva com cepas patogênicas (Ex. *Helicobacter pylori*), além da manutenção da atividade metabólica frente a condições fisiológicas extremas (SOARES *et al.* 2019).

Os efeitos associados aos probióticos envolvem: I - o aumento do valor nutricional do alimento (KISAN *et al.* 2019); II- redução do colesterol sanguíneo (KHARE; GAUR, 2020); III - estímulo do sistema imunológico (MAZHARY *et al.* 2020); IV - prevenção de patologias intestinais, como diarreia provocada por antibióticos (MEKONNEN *et al.* 2020); V - apaziguação dos sintomas de intolerância à lactose (ROICE, 2021); VI - prevenção do câncer de cólon (DAHIYA; NIGAM, 2022); E VII - modulam funções cognitivas (CERDÓ *et al.* 2017). A atividade terapêutica dos probióticos em vias bioquímicas e fisiológicas extra intestinais tem sido relacionada à

diversidade genética das cepas, interação bactéria-hospedeiro, aliado a atuação conjunta entre as diferentes espécies probióticas.

3.2.1 Mecanismos de ação dos probióticos

As formas de atuação dos probióticos no hospedeiro obedecem um padrão de pleiotropismo, considera-se, geralmente, que o mecanismo esteja relacionado com a estimulação da imunidade, haja vista que, o intestino se comunica com seu sistema linfóide associado a fim de manter a homeostasia, a partir do momento que ocorre desequilíbrio nesse sistema é possível observar a iniciação de processos inflamatórios gastrointestinais e o aumento da permeabilidade de mucosas, esse último favorece a entrada patógenos oportunistas (MEYBODI; MORTAZAVIAN, 2017).

A função microbiológica destes organismos benéficos também está relacionada a produção de metabólitos secundários, como o ácido láctico, ácido propiônico, ácido acético, bacteriocinas e radicais livres (AMARA; SHIBL, 2015), aliado a capacidade de síntese de compostos nutricionais, incluindo vitaminas e lactase (UMBRELLO; ESPOSITO, 2016). O reforço do sistema intestinal é favorecido pela ativação ou inativação de células imunológicas (macrófagos, células NK e linfócitos T citotóxicos), de modo a modular a liberação de citocinas e imunoglobulina A (GALDEANO *et al.* 2019).

Segundo Sanders *et al.* (2018) a produção de compostos bioativos por espécies probióticas é um fator primordial na garantia da saúde do hospedeiro, destacando-se as bacteriocinas, peptídeos antimicrobianos sintetizados pelos ribossomos de bactérias gram positivas e gram negativas que previnem a expansão de bactérias patogênicas. Somado a isto, as espécies probióticas fermentam os carboidratos presentes na dieta, liberando como produto final AGCC, como o butirato, acetato, propionato, além de calor e gases (CH_4 , CO_2 e H_2) (THURSBY; JUGE, 2017).

Uma das vias de atuação dos AGCC é a ativação de receptores acoplados à proteína G, o butirato ao se ligar a essas proteínas receptoras de membrana induz a ativação e, conseqüentemente, a diferenciação de células T reguladoras responsáveis por liberar imunoglobulina (IL)-10, inibindo a proliferação de espécies microbianas patogênicas (TEAME *et al.* 2020). Somado a isto, os *Lactobacillus* probióticos contêm padrões moleculares associados a micróbios conservados (MAMPs), dentre os quais

exopolissacarídeos, esses se ligam em receptores do tipo *Toll like* e inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) (TERADA et al., 2019).

3.2.2 Mecanismos de ação dos probióticos no SNC

A conversão de butirato em acetilcoenzima A (AcetilCoA), seguida da produção de corpos cetônicos e dióxido de carbono (CO₂) é uma das vias de relação entre o intestino e o cérebro, visto que, os AGCC são uma fonte de combustível para células neurológicas (SUGANYA; KOO, 2020). O gênero *Lactobacillus* está envolvido na estimulação do neurotransmissor γ -aminobutírico (GABA), esse promove a hiperpolarização das membranas dos neurônios e, conseqüentemente, a inibição da condução sináptica, favorecendo a interação entre o SNC e células nervosas intestinais (DUDEK-WICHER et al. 2020).

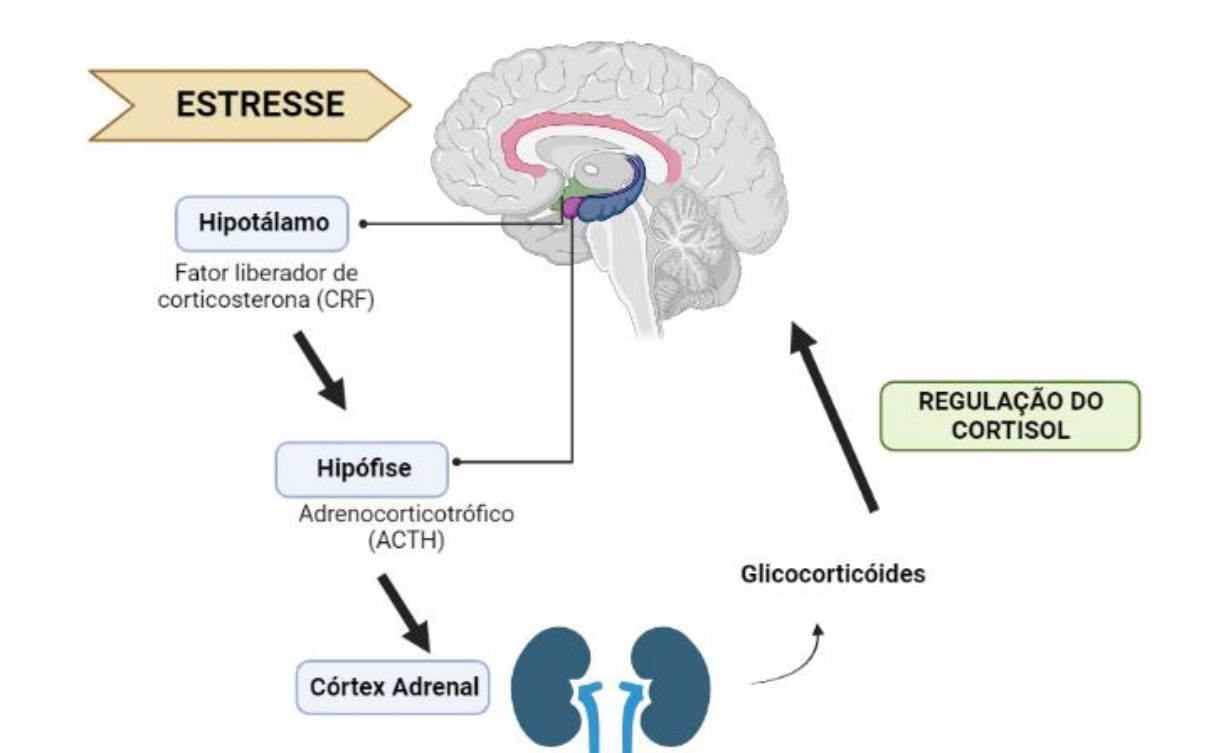
Outro mecanismo de ação do probióticos, especialmente *Bifidobacterium infantis*, no SNC é a capacidade de secretar o aminoácido triptofano, um precursor para a síntese do neurotransmissor serotonina (VAGHEF-MEHRABANY et al. 2020). De acordo com Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017), a liberação dessa molécula no lúmen intestinal estimula a liberação de metabólitos corticais que induzem a redução dos sintomas de transtornos neuronais.

Outra via de atuação é através do nervo vago, um nervo craniano que transmite informação de e para o cérebro, sua estimulação com uso de probióticos reduz os sinais de estresse, por meio da transmissão de sinais pelas vias eferentes, aliado à prevenção da excreção de cortisol no eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (HHA) (BREIT et al. 2018). O cortisol é um hormônio glicocorticoide liberado nesse eixo após situações de estresse; contudo, em excesso estimula a gliconeogênese e suprime respostas imunológicas (QIN et al., 2016).

Segundo Scott et al. (2020), os probióticos influenciam as concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina que estimula a diferenciação e sobrevivência dos neurônios. A interação microbioma-cérebro também é modulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em resposta ao estresse o hipotálamo libera o hormônio corticotropina que age na glândula pituitária, estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (NEUMAN et al. 2015), a Figura 2 retrata do mecanismo envolvido nesse processo. O processo culmina na

produção de cortisol pelas adrenais e o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, favorecendo a ativação do sistema imune (CHUDZIK *et al.* 2021).

Figura 2. Resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estresse



Fonte: Autoria própria (2022)

3.3 EIXO MICROBIOMA-INTESTINO-CERÉBRO

O cérebro e o intestino interagem constantemente, o eixo microbioma-intestino-cérebro é constituído pelo SNC, sistema endócrino-imune, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o sistema nervoso autônomo, o sistema nervoso entérico (SNE) e as bactérias do trato gastrointestinal (CERDÓ *et al.* 2017). Essa via de comunicação permite que estímulos cerebrais sejam convertidos em sinais motores, sensoriais e secretores do trato GI e, o intestino pode sinalizar, principalmente, efeitos no hipotálamo e na amígdala (MA *et al.* 2019).

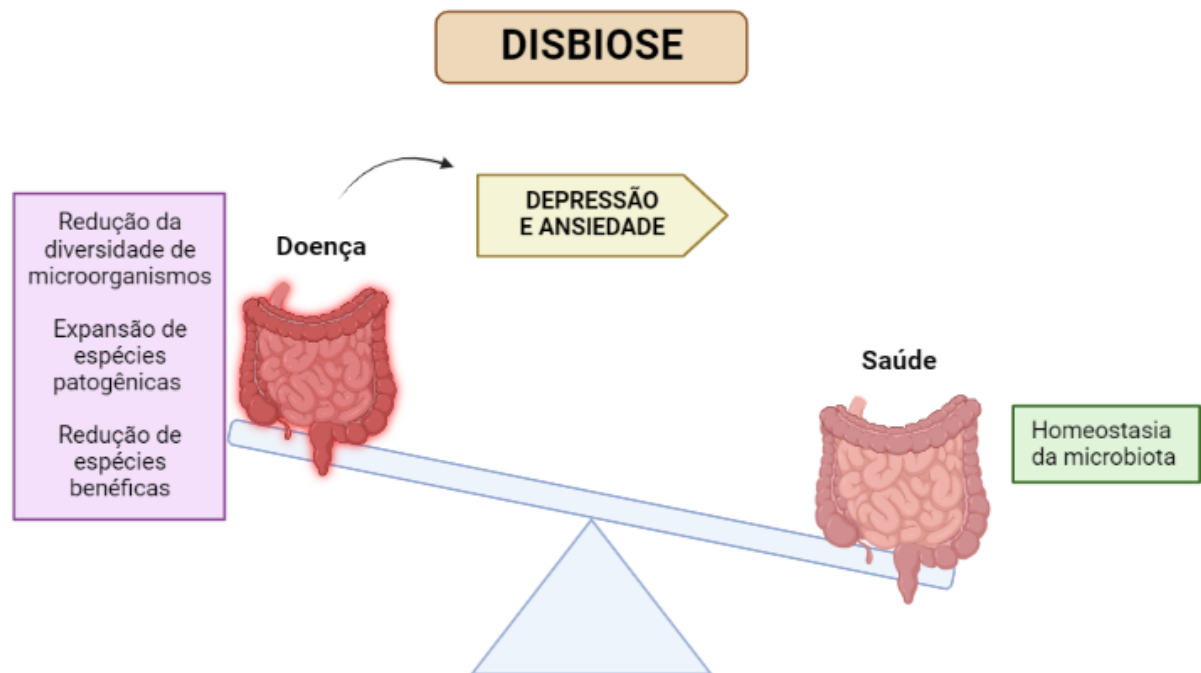
A associação pode iniciar através da digestão de nutrientes no intestino, como vitaminas, carboidratos, minerais e gorduras, por bactérias que compõem a microbiota, a liberação de subprodutos da digestão (ex: AGCC) tendem a influenciar vias neurológicas, refletindo em sinais energéticos. Dessa forma, quando ocorre um desequilíbrio da população de micro-organismos intestinais, os sinais cerebrais se

tornam insalubres, pode ocorrer estresse oxidativo, alterações homeostáticas e degeneração celular (NOBLE; HSU; KANOSKI, 2017).

Os AGCC, incluindo o acetato, butirato e propionato, podem induzir respostas imunológicas mediadas pela microglia e estimulam a liberação de α -sinucleína, composto relacionado a anormalidades do movimento (METZDORF; TÖNGES, 2021). O butirato atua no SNC via barreira hematoencefálica, ao adentrar nessa região estimula a acetilação de histonas nucleares neuronais e gliais (WELCOME, 2019). Portanto, a microbiota tem função na integridade da barreira, selecionando os compostos que entram no local.

A disbiose intestinal se correlaciona com diversas patologias neurológicas, como depressão, ansiedade, alterações do humor, esquizofrenia e neurodegeneração, desde do progresso da doença neurológica como sua iniciação. Dessa forma, a restauração da composição microbiana por abordagens não farmacológicas, como probióticos, são estratégias promissoras a serem consideradas (Figura 3).

Figura 3. Influência da microbiota no desenvolvimento da disbiose intestinal



Fonte: Autoria própria (2022)

3.4 PROBIÓTICOS E DEPRESSÃO

A depressão atinge cerca de 3,8 % de pessoas em todo o mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2022). Seus sintomas incluem distúrbios afetivos, como tristeza, baixa autoestima, problemas cognitivos, perda de satisfação em realizar atividades rotineiras e etc, dentre os sinais fisiológicos destaca-se perturbação do sono e apetite (BOKU *et al.* 2018). Os mecanismos de ação envolvidos na patologia são diversos, compreendem fatores genéticos, ambientais, imunológicos, endócrinos e neurológicos, contudo, há evidências científicas que a disbiose intestinal e a depressão estejam relacionadas (PAIVA; DUARTE-SILVA; PEIXOTO, 2020).

O quadro depressivo pode ser favorecido pela hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estimulando a liberação de corticosterona por neurônios do hipotálamo e, conseqüentemente, síntese aumentada hormônio adrenocorticotrófico, por fim na produção de glicocorticoides pelas adrenais e na resposta exacerbada ao estresse (CENIT; SANZ; CODOÑER-FRANCH, 2017). Estudo pré-clínico em modelo animal evidenciou a redução da hiperatividade do eixo HHA por cepas probióticas, inferindo a ação da microbiota em distúrbios depressivos (WESTFALL *et al.* 2017).

Somado a relação do microbioma com o eixo HHA, os probióticos podem estimular a síntese de GABA, neurotransmissor reduzido em pacientes com depressão, e elevar os níveis de serotonina, envolvida nas alterações de humor (NG *et al.* 2018). A espécie de *Lactobacillus plantarum* isolado de alimentos fermentados atua como antidepressivo, uma vez que reduz o estresse relacionado com os níveis aumentados de corticosterona, a suplementação com a cepa está associada com a restauração da memória, aprendizado e anedonia (ZHAO *et al.* 2020).

O tratamento com cepas de *Bifidobacteria infantis* está relacionado com o aumento do triptofano, um precursor serotoninérgico reduzido em pacientes depressivos, no sangue de ratos (DESBONNET *et al.* 2008), em contraste, o gênero *Clostridium* e *Ruminococcus* podem promover a descarboxilação do triptofano, originando a triptamina que é responsável por liberar serotonina (WILLIAMS *et al.* 2014).

O processo inflamatório é comumente associado a depressão, podem estimular o sistema imunológico a liberar citocinas e toxinas, assim, modulam as funções

comportamentais e metabólicas, alterando a resposta ao estresse do indivíduo (PEIRCE; ALVIÑA, 2019). A intervenção probiótica pode ser útil na eliminação do agente causal da infecção e como anti-inflamatório, auxiliando na redução dos sinais depressivos interligados à inflamação (GAYATHRI; VASUDHA; PRASHANTKUMAR, 2022). O mecanismo de ação envolvido nesse processo compreende a diminuição do pH do lúmen intestinal e a produção de defensina pelas células epiteliais excitadas pelos probióticos (GAYATHRI; RASHMI, 2017).

Estudo desenvolvido por Abildgaard *et al.* (2017), demonstrou que ratos alimentados com uma dieta probiótica contendo 8 espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentaram redução no número de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α), frequente em pacientes deprimidos, e no comportamento do tipo depressivo no teste de natação forçada.

3.5 PROBIÓTICOS E ANSIEDADE

A ansiedade é caracterizada como um distúrbio psicológico que desencadeia eventos de preocupação intensa, medo e alterações comportamentais, como inquietude (REIS; ILARDI; PUNT, 2018), as consequências fisiológicas envolvem prejuízos no sono, doenças cardíacas (ex: arritmia), perda de bacilos benéficos intestinais, esse último está relacionado com dor inerente a desconforto intestinal, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn e colite (NEUENDORF *et al.* 2016).

O tratamento ansiolítico a base de probiótico alivia os sintomas associados à doença, o princípio da atividade é fundamentado na capacidade de reduzir citocinas inflamatórias e hormônios do estresse (ex: cortisol) (SMITH *et al.* 2021). A suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* em camundongos BALB/c demonstrou atuar na ansiedade através do alívio dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (KANTAK; BOBROW; NYBY, 2014). Outra manifestação da doença é a constância da fadiga, condição amenizada pela ingestão de *Lactobacillus casei* Shirota ($2,4 \times 10^{10}$ UFC por dia) (RAO *et al.* 2009).

Em suma, a eficácia terapêutica dos probióticos como ansiolíticos pode variar conforme a idade do indivíduo, Chong *et al.* (2019), evidenciaram que a espécie de *Lactobacillus plantarum* DR7 na dose de 1×10^9 UFC/dia, reduziu os sintomas de ansiedade na população de adultos jovens quando comparada com indivíduos mais

velhos, isso pôde ser explicado pela carga de estresse dos jovens em relação ao grupo placebo, não sendo verificadas mudanças significativas na população idosa.

O consumo de bactérias benéficas durante períodos estressantes por pessoas saudáveis está relacionado com diminuição de dores abdominais inerentes a quadros de ansiedade extrema. A ingestão de leite fermentado contendo *L. casei Shirota* por estudantes universitários submetidos a exames escolares reduziu a expressão de leucócitos e, conseqüentemente, seus produtos pró-inflamatórios e disfunção abdominal, além dos níveis de cortisol plasmático (KATO-KATAOKA *et al.* 2016).

Os níveis do neurotransmissor inibitório GABA também se encontram reduzido nos transtornos de humor, incluindo os sintomas de ansiedade. Para ajustar esse marcador cerebral, algumas bactérias do microbioma intestinal o regulam positivamente, como o *Lactobacillus plantarum* (PARK *et al.* 2021), *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* (KOCHALSKA *et al.* 2020). Tal mecanismo ocorre devido o GABA ser considerado um fator de crescimento para essas espécies, na qual utilizam-o como nutriente de suporte ao crescimento (STRANDWITZ *et al.* 2019).

A microbiota estimula mecanicamente ou através de seus metabólitos (ex: AGCC) a secreção de serotonina pelas células enterocromafins que compõem o lúmen do intestino, a liberação do hormônio pode ativar até 14 subtipos de receptores intestinais e neuronais, dentre os quais os relacionados a ansiedade e a comportamentos impulsivos (FUNG; OLSON; HSIAO, 2017). Nesse sentido, a ausência de uma rede de defesa intestinal está interligada a diminuição da biossíntese de serotonina e aumento dos sinais de ansiedade.

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

O presente trabalho é do tipo revisão bibliográfica, fundamentada em identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes no campo de estudo. Utilizou-se três bases de dados eletrônicas: I - PubMed; II - Google Scholar; III - Science Direct, atribuindo as seguintes palavras-chave: (1) "Probiotic" and (2) "Microbiome" OR "Microbiota" and (3) "Depression" and (4) "Anxiety", e suas combinações.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão para o estudo foram:

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Artigos de dados originais (artigos de pesquisa);
- Artigos de língua inglesa
- Diagnóstico de transtorno depressivo e/ou ansiedade;
- Administração de probióticos
- Pesquisas publicadas entre 2018-2022

4.2.2 Critérios de exclusão

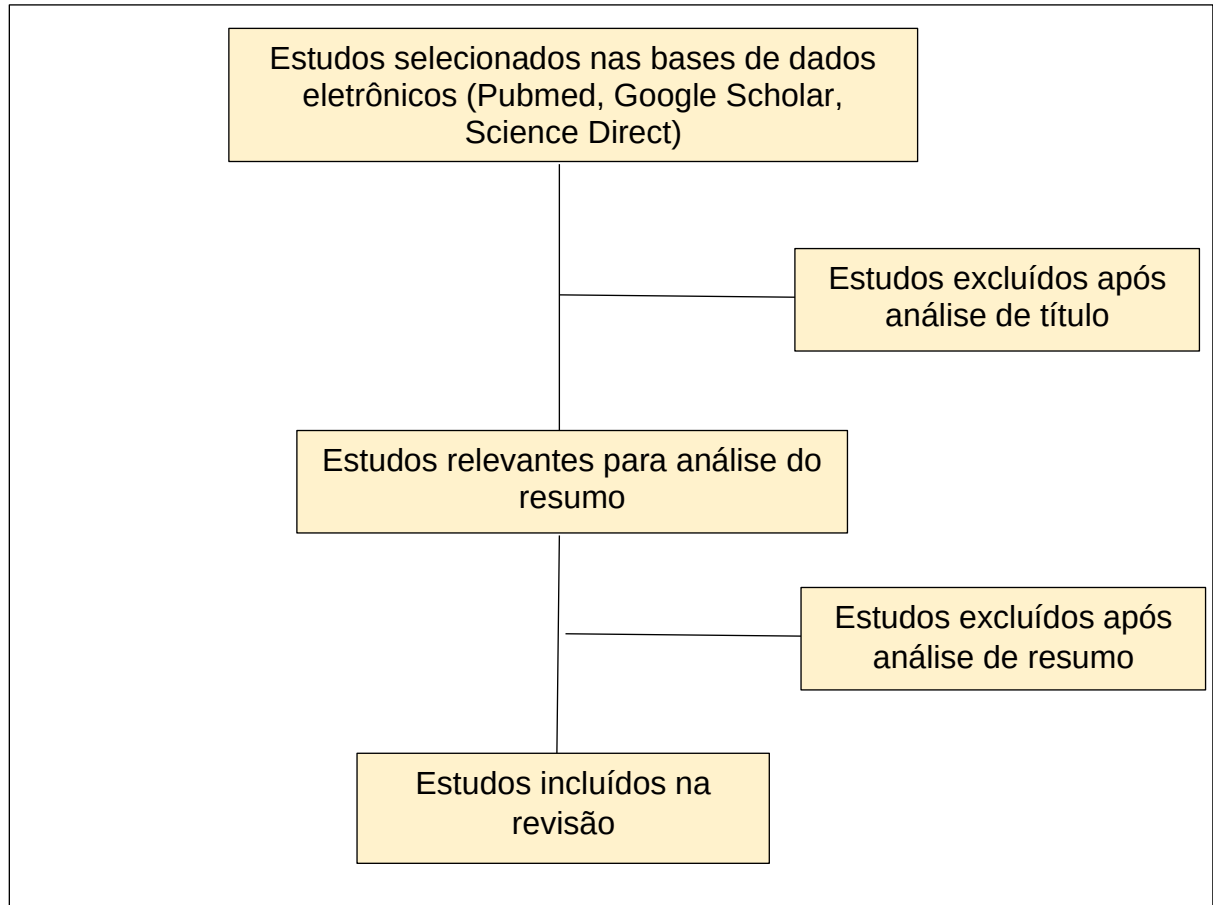
Os critérios de exclusão para o estudo foram:

- Trabalhos sem dados originais, incluindo as revisões, comentários, notas editoriais ou capítulos de livros);
- Grupos tratados com probióticos combinados simultaneamente com outra intervenção medicamentosa
- Presença de outra enfermidade associada

4.3 ETAPAS DA PESQUISA

O processo de seleção dos estudos é demonstrado na figura 4.

Figura 4. Diagrama de fluxo da busca na literatura e seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria (2022)

4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os resultados foram extraídos de artigos elegíveis e resumidos em tabelas pré-formatadas, contendo as seguintes informações: tipo de micro-organismo, modelo experimental, dose e mecanismo de ação.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O presente trabalho encontrou 41 artigos relatando o efeito dos probióticos no alívio dos sintomas da ansiedade e depressão. A maioria das pesquisas relatam que o mecanismo envolvido na ação da microbiota intestinal no sistema nervoso central é através da estimulação da síntese de neurotransmissores, como serotonina, a produção de ácidos graxos de cadeia curta, e inibição de cortisol plasmático.

Na temática “depressão e probióticos”, a revisão identificou 680 artigos, 36 estudos preencheram os critérios de inclusão, a revisão contou com ensaios controlados randomizados, teste *in vivo* e estudos de coorte que investigaram a associação entre distúrbios depressivos e a microbiota. Durante a triagem dos artigos, 8 citações mostraram irrelevantes, tendo em vista a presença de informações incompletas e a ausência de avaliação dos efeitos probióticos na depressão. Dos vinte e oito trabalhos selecionados, 12 eram estudos clínicos e 17 eram estudos *in vivo* (camundongos ou ratos). A tabela 1 relata as pesquisas mais relevantes encontradas durante este estudo.

Tabela 1. Efeitos de cepas probióticas em distúrbios depressivos

Espécie	Amostragem/ Sexo/idade/semanas	Dose	Intervenção	Análise da intervenção	Resultado (PRO)	Ref
BGN4 + BORI	63 Idosos ≥ 65 anos	2x/dia: PRO (1×10 ⁹) ou PLA (500 mg óleo de soja)	84 dias DN + PRO ou DN + PLA	EDG	↓ BDNF	KIM <i>et al.</i> (2021)
W23, W51, W52, W37, W63, W56, W24, W19 e W58	71 indivíduos ≥ 18 anos	2 sachês/dia (2 g/cada= 2,5 × 10 ⁹ /por saches)	56 dias DN + PRO ou DN + PLA	BDI - <i>Normal</i> (0 a 10); <i>Leve/moderada</i> (12 a 28); <i>Grave</i> (>28).	↓ BDI	CHAHWAN <i>et al.</i> (2019)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Camundongos C57BL/machos (6-8 semanas)	PRO - 200 µl (5×10 ⁸ UFC/mL)/v.o PLA - 200 µl de PBS	21 dias Grupo (1): PBS – sem CRS; Grupo (2): CRS + PBS; Grupo (3): CRS + PRO; Grupo (4): PRO sem CRS; Grupo (5): CRS + <i>Lactobacillus L</i> ; Grupo (6) CRS + <i>Lactobacillus H</i>	TCA, TNF, TSC, e dosagens bioquímicas (corticotesterona, serotonina e dopamina)	↑ resistência TCA, ↑ tempo de imobilidade em TNF, ↓ corticotesterona, ↑ dopamina, ↑ serotonina,	DING <i>et al.</i> (2021)
NK109	Camundongos C57BL/6J/machos (18-20 g, 5 semanas de idade)	PRO - (1 × 10 ⁹ UFC/ dia/v.o). PLA - 100 µL PBS	5 dias Grupo (1): 100 µL PBS; Grupo (2): <i>Escherichia coli</i> (K1) (1 × 10 ⁷ UFCs); Grupo (3): PRO; Grupo (4): K1 + PRO	TSC + dosagens bioquímicas	↓ IL-1β, ↓ NF-κB ⁺ ↑ BDNF	YUN <i>et al.</i> (2020)
CCFM1025	45 indivíduos	PRO – 10 ¹⁰ CFU/dia PLA - maltodextrina	28 dias	Serotonina	↑ serotonina	TIAN <i>et al.</i> (2022a)
R0052 e R0175	18 a 65 anos	PRO - 3 × 10 ⁹ UFC/dia	56 dias	MADRS: 0 – 6 (ausência de sintomas depressivos); 7 – 19	↓ escores médios do MADRS de 24	WALLACE; MILEV, (2021)

					(depressão leve); 20 a 34 (depressão moderada); >34 (depressão grave)	
LA 102, LA 101, LA 103, LA 104	Ratos/machos	PLA - 0,5 mL do excipiente PRO – 1 x 10 ⁹ UFC/v.o	25 dias	TNF, dosagens bioquímicas	↓ 21-desoxicortisol	DAUGE <i>et al.</i> (2020)
PXN® 21, PXN® 23 PXN® 25, PXN®27, PXN® 30, PXN® 35, PXN ® 39, PXN ® 37, PXN ® 47, PXN ® 54, PXN ® 45, PXN ® 57, PXN ® 63, PXN ® 66.	51 indivíduos	PRO - 1 caps = 2 x 10 ⁹ UFC/cápsula Dose: 4 caps/dia ou PLA	28 dias Cápsulas ingeridas com alimento	Teste comportamental e Dosagem bioquímica	↑ Expressão de emoções Manutenção da concentração de cortisol salivar	BAIAO <i>et al.</i> (2022)
LL9	Camundongos fêmeas C57BL/6 (20- 22 g, 90 dias de idade)	PRO - 1 x 10 ⁹ UFC/dia PLA - 100 µL de água destilada estéril	28 dias	TCA, TSC, TNF, LCE	↓ tempo de imobilidade ↑ latência para imobilidade	RAMALHO <i>et al.</i> (2019)
CCFM1229 CCFM1228	e Camundongos C57BL/6J/machos	PRO - 5 x 10 ⁹ UFC/ml/v.o (200 µL) PLA - 200 µL leite desnatado sem PRO	42 dias GRUPO (1): PLA Grupo (2): PRO Grupo (3): Depressão Grupo 1 e 2: estresse/2x/dia	TNF, TSC, serotonina	↑serotonina ↑ fatores neurotróficos derivados do cérebro ↓ corticosterona, ↓ xantina oxidase cerebral	XU <i>et al.</i> (2022)
PSP	120 indivíduos	10 ⁹ UFC/2x/dia	15 dias 70 – Sem ansiedade (Controle) 60 – Com ansiedade:	HAMD-17	↓ sintomas da depressão (10,15 para 3,87)	QIN <i>et al.</i> (2021)

Abreviaturas microorganismos: *Bifidobacterium bifidum* (BGN4), *Bifidobacterium longum* (BORI), *Bifidobacterium bifidum* (W23), *Bifidobacterium lactis* (W51), *Bifidobacterium lactis* (W52), *Lactobacillus acidophilus* (W37), *Lactobacillus brevis* (W63), *Lactobacillus casei* (W56), *Lactobacillus salivarius* (W24), *Lactococcus lactis* (W19), *Lactococcus lactis* (W58), *Lactobacillus gasseri* (NK109), *Bifidobacterium breve* (CCFM1025), *Lactobacillus plantarum* (LP3), *Lactobacillus rhamnosus* (LR5), *Bifidobacterium lactis* (BL3), *B. breve* (BR3), *Pediococcus pentosaceus* (PP1), *Lactobacillus helveticus* (R0052), *Lactobacillus helveticus* (LA 102), *Bifidobacterium longum* (LA 101), *Lactococcus lactis* (LA 103), *Streptococcus thermophilus* (LA 104), *Bifidobacterium longum* (R0175), *Bacillus subtilis* (PXN® 21), *Bifidobacterium bifidum* (PXN® 23), *Bifidobacterium breve* (PXN® 25), *Bifidobacterium infantis* (PXN®27), *B. longum* (PXN® 30), *Lactobacillus acidophilus* (PXN® 35), *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* (PXN ® 39), *Lactobacillus casei* (PXN ® 37), *Lactobacillus plantarum* (PXN ® 47), *Lactobacillus rhamnosus* (PXN ® 54), *Lactobacillus helveticus* (PXN ® 45), *Lactobacillus salivarius* (PXN ® 57), *Lactococcus lactis ssp. lactis* (PXN ® 63), *Streptococcus thermophilus* (PXN ® 66), *Lactococcus lactis subsp. cremoris* (LL9), *Lactobacillus paracasei* (CCFM1229), *Lactobacillus rhamnosus* (CCFM1228), PSP (*Bifidobacterium longum* subsp. Longum BAMA-B05/Bau-B1024, *B. lactis* BAMA-B06/Bau-B0111, *B.teenis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*)

Outras abreviaturas: Adultos saudáveis (AS), Probiótico (PRO), Placebo (PLA), Dieta Normal (DN), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), salina tamponada com fosfato (PBS), estresse de restrição crônica (SRC), teste de campo aberto (TCA), teste de natação forçada (TNF), teste de suspensão de cauda (TSC), labirinto em cruz elevado (LCE), Fator Nuclear Kappa B (NF-κB), Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), Questionário de Saúde do Paciente-9 (QSP-9), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17), índice de depressão de BCK (BDI), Escala de Depressão Geriátrica (EDG)

Os ensaios clínicos contam com estratégias de medidas para avaliar o potencial terapêutico das espécies probióticas nos sintomas depressivos. As escalas mais utilizadas incluem: I - Inventário de Depressão de Beck (BDI); II - Perfil do Estado de Humor baseado em questionário (POMS), III - Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), IV - Escala de Depressão Geriátrica (EDG); V - Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II), dentre outras (NADEEM *et al.* 2019).

Adicionalmente, os de BDNF, dos hormônios adrenocorticotrófico, cortisol e serotonina são mensurados no soro do paciente ou dos animais, pois estão relacionados ao quadro depressivo (ANSARI *et al.* 2019). A idade dos animais experimentais variou de 3 a 8 semanas na maioria dos estudos, os estudos envolvendo ratos relataram peso $\cong$ 200 g, o estudo de Daugé *et al.* (2020) envolveu misturas probióticas nas intervenções medicamentosas.

Na temática “ansiedade e probiótico” a pesquisa inferiu 231 artigos, destes, 21 eram títulos repetidos nas plataformas de busca, e 197 não foram condizentes com os critérios de inclusão desta pesquisa. Dos treze trabalhos selecionados, sete eram pesquisas envolvendo humanos, cinco foram realizados com animais (camundongos ou ratos) e um foi desenvolvido com peixe-zebra. A tabela 2 relata os principais achados envolvendo a suplementação probiótica e distúrbios de ansiedade.

Tabela 2. Efeitos de cepas probióticas em distúrbios de ansiedade

Espécie	Amostragem/ Sexo/idade/semanas	Dose	Intervenção	Análise da intervenção	Resultado (PRO)	Ref
P-8	79 indivíduos	PRO - 2 g; 2×10^{10} UFC/sachê/dia	84 dias	Composição das fezes	$\uparrow$ <i>Bifidobacterium teenis</i>	MA <i>et al.</i> (2021)
		PLA - maltodextrina	DN + PRO DN + PLA			
<i>Lactobacillus casei</i>	30 jogadores de badminton (18 e 30 anos)	PRO - 3×10^{10} (200 mL)	42 dias	CSAI-2R LEIDS-r BRUMS	$\downarrow$ ansiedade e estresse em 16% e 20%	SALLEH <i>et al.</i> (2021)
		PLA – suco de laranja	Exercício + PRO Exercício + PLA			
CP2305	60 indivíduos	PRO - 1×10^{10} UFC/2 comprimidos/dia	168 dias	Composição microbiana; Ácidos graxos	$\downarrow$ cromogranina A (CGA) salivar	NISHIDA <i>et al.</i> (2019)
		PLA – 2 comp/dia (sem PRO)			$\uparrow$ <i>Bifidobacterium</i> $\downarrow$ <i>Streptococcus</i> $\uparrow$ ácido n-valérico	
DR7	111 indivíduos	1×10^9 UFC/dia	84 dias	Citocinas Cortisol Serotonina Sinais de estresse	$\downarrow$ ansiedade	CHONG <i>et al.</i> (2019)
			DN + PRO DN + PLA		$\downarrow$ Cortisol $\downarrow$ Interferon- γ $\uparrow$ triptofano	
BB-12	21 jovens mergulhadores	1×10^9 UFC/100 g) diariamente	56 dias	Ansiedade do estado cognitivo, a ansiedade do estado somático e a emoção da ansiedade	cognitiva: Z = -3,964, P < 0,001; somática: Z = -3,079, P = 0,003; ansiedade: Z = -2,973, P < 0,001)	DONG <i>et al.</i> (2021)
CNCM I-3690	93 indivíduos	PRO - 10^{11} UFC/100 g. (100 mL/2x/dia)	28 dias	FEM; cortisol salivar	$\downarrow$ FEM $\downarrow$ Cortisol salivar	WAUTERS <i>et al.</i> (2022)
		PLA – Produto lácteo não fermentado	DN + PRO DN + PLA			

<i>Lactobacillus Casei</i> Shirota	20 jogadores de futebol (18 a 21 anos)	PRO - 3×10^{10} UFC (80 mL/frasco) PLA – suco de laranja	56 dias DN + PRO DN + PLA	TVP	TVP: probiótico (2,71 min $\pm$ 0,41), placebo (3,24 min $\pm$ 0,59)	ADIKARI; APPUKUTTY; KUAN, (2020)
ATCC 4356, 10140, ATCC 9338	36 ratos Wistar	PRO - 10^{10} /1mL/dia PLA – Sem PRO	Ratas prenhas: PRO (1° ao 14° dia de gestação) Filhotes: PRO (31 a 45 dias de idade pós-natal)	LCE, MWM, corticosterona	↓ Ansiedade da prole ↓ entradas de braço aberto ↓ corticosterona	HADIZADEH; HAMIDI; SALAMI, (2019)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	40 camundongos	PRO - 5×10^7 UFC/mL	70 dias PRO – 5° semana de idade: dose diária por 14 dias 6° semana de idade: injeção de LPS 10° semana: resposta ao estresse	TCA, MWM	↑ TCA	MURRAY <i>et al.</i> (2020)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Ratos Wistar/ machos (220-250 g)	PRO - 10^{10} UFC/ml/rato PLA – Solução salina LPS- 250 μ g/kg/dia	28 dias Grupo 1: PRO Grupo 2: PLA Grupo 3: LPS Grupo 4: LPS + PRO	Cortisol, serotonina	↓ cortisol e corticosterona ↑ serotonina	BABAEI <i>et al.</i> (2022)
WLPL04	30 camundongos C57BL/6/machos	PRO - 10^9 UFC/ml PLA – Água potável	28 dias	Dosagens bioquímicas	Manutenção dos níveis de BDNF e serotonina	SUN <i>et al.</i> (2021)
Lp 286, Lp 81	98 camundongos suíços (25-30g)	PRO - 0,1 ml (10 ⁹ /0,1 ml de UFC) PLA – 0,1 ml de solução salina	30 dias	TCA	↓ locomoção TCA	BARROS-SANTOS <i>et al.</i> (2020)
CECT8361 CECT7347	e Peixe zebra (8 meses de idade)	PRO - 10^9 UFC	4 meses Grupo 1: DN Grupo 2: DN + PRO	Teste de tanque	↓ comportamento geostático quando colocado em um novo tanque	VALCARCE <i>et al.</i> (2020)

Abreviaturas micro-organismos: *Lactobacillus plantarum* (P-8); *Lactobacillus gasseri* (CP2305); *Lactobacillus plantarum* (DR7); *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12); *Lactobacillus rhamnosus* (CNCM I-3690); *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356), *Bifidobacterium lactis* (10140), *Lactobacillus fermentum* (ATCC 9338); *Lactobacillus plantarum* (WLPL04); *Lactobacillus plantarum* 286 (Lp 286), *Lactobacillus plantarum* 81 (Lp 81); *Lactobacillus rhamnosus* (CECT8361), *Bifidobacterium longum* (CECT7347)

Outras abreviaturas: Adultos saudáveis (AS), Probiótico (PRO), Placebo (PLA), Dieta Normal (DN), teste de campo aberto (TCA), teste de natação forçada (TNF), Ansiedade de estado competitivo revisado-2 (CSAI-2R); índice de Leiden do questionário da escala de sensibilidade à depressão (LEIDS-r); Escala de estresse percebido (PSS); Brunel mood scale (BRUMS); Unidade formadora de colônia (UFC); Excreção fracionada de manitol (FEM); Teste de vigilância digital (TVP); Labirinto Aquático de Morris (MWM); Lipopolissacarídeo (LPS)

Estratégias similares de análise nas duas temáticas foram observadas. Na temática “Probióticos e ansiedade”, estudos clínicos incluíram questionários e testes de aptidão como metodologia dos estudos, onde foram demonstrados os potenciais terapêuticos na diminuição de sintomas ansiosos. E nos estudos in vivo, os testes comportamentais foram bastantes abrangentes. Em comum, houve a realização de testes bioquímicos, com enfoque nos índices de marcadores hormonais relacionados aos distúrbios de ansiedade. Nestes, foram citadas as relações estresse e distúrbios depressivos correlacionando a síndrome ansiosa (RAHIMLOU *et al.* 2022).

Ainda, os artigos enfatizaram as características fisiológicas que podem influenciar na disbiose intestinal com consequente alteração da modulação microbiana no sistema nervoso central. Em complementariedade, estudos com cepas distintas demonstram similaridade nos resultados de melhoria na suplementação probiótica, como, aumento hormonal ao longo de semanas mesmo em populações mais estressadas (PINTO-SANCHEZ *et al.* 2017).

6 DISCUSSÃO

Esta revisão, abrangeu dados da literatura atual acerca dos efeitos probióticos no tratamento antidepressivo e ansiolítico. Os estudos contaram com pesquisas sem interferentes de outras patologias, como hipertensão, obesidade e etc; além de variações mínimas na dieta dos indivíduos ou animais, inferiu-se que, o principal fator que influenciou a eficácia dos probióticos foram o gênero ou espécie utilizados. Nessa perspectiva, experimentos com cepas múltiplas não podem conduzir informações conclusivas sobre a ação psicobiótica de estíper única.

Um estudo duplo-cego realizado por Venkataraman *et al.* (2020), demonstrou que a suplementação probiótica por estudantes submetidos a estresse de exames escolares, durante 28 dias, promove uma diminuição nos índices dos scores (início da pesquisa: $20,83 \pm 3,89$; pós probiótico: $12,72 \pm 4,46$), indicando a capacidade dos probióticos multi-espécies de reduzir a ansiedade e depressão. Conforme a escala de DASS, valores entre 0 a 14 indicam estresse normal, e de 19 a 25 moderado (LOVIBOND; LOVIBOND, 1995).

Múltiplos fatores estão envolvidos no quadro depressivo durante a adolescência, em suma, o cérebro dos jovens estão em constante reorganização e remodelação neuronal, tornando-o mais propícios a estressores (SPEAR, 2013). Yahfoufi *et al.* (2021), relataram que o consumo de *Rouxella badensis* subsp. *acadiensis* (dose: 10^9 UFC) por camundongos na puberdade promove menor expressão do receptor 5HT1A, esse está intimamente relacionado à redução na liberação de serotonina e, conseqüentemente, os comportamentos semelhantes a depressão, similaridade encontrada no estudo de Xu *et al.* (2022), na qual a intervenção com cepas probióticas de *Lactobacillus* (dose: 5×10^9 UFC/ml) reduziu significativamente os sinais depressivos observados no teste de natação forçada quando comparado ao grupo controle em camundongos adultos (estresse crônico).

A atuação dos probióticos no sistema serotoninérgico foi observada em alguns estudos selecionados. Conforme Tian *et al.* (2022b), a microbiota intestinal estimula o aumento na expressão dos receptores de serotonina no cólon e, conseqüentemente, estão envolvidos no peristaltismo do intestino, no entanto, camundongos deprimidos apresentam superexpressão do gene transportador de serotonina colônica (Slc6a4), promovendo recaptação excessiva de serotonina e alterações peristálticas, a suplementação com dieta probiótica regula os níveis de Slc6a4 e restaura a captação

de serotonina nos animais. A espécie de *Lactobacillus fermentum* PS150 age na via serotoninérgica via redução nas concentrações da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), enzima que medeia a produção de quinurenina a partir do triptofano, e, por conseguinte, restabelece o metabolismo para a síntese de serotonina (LIU *et al.* 2019). Em contraste, a levedura *Saccharomyces boulardii* também podem regular a serotonina salivar, exercendo efeito psicobiótico (KARBOWNIK *et al.* 2021).

Muitos estudos também avaliaram a ação dos probióticos no estresse crônico, evidências relatam que estressores persistentes estão associados a iniciação do quadro depressivo, em virtude das proporções exacerbadas de cortisol e a atividade reduzida de BDNF no hipocampo cerebral (RAHIMLOU *et al.* 2022). O *Lactobacillus Plantarum* 299v promoveu redução significativa de quinurenina em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) (RUDZKI *et al.* 2019). Concordando com esses achados, Reiter *et al.* (2020), afirmaram que os probióticos podem ser um tratamento útil para TDM, reduzindo a expressão de IL-6, citocina pró-inflamatória atuante na patogênese da inflamação.

No geral, testes comportamentais, como suspensão de cauda e natação forçada, foram utilizados para mensurar a resiliência emocional em testes *in vivo*, os achados relataram que uso de dieta probiótica tendenciou a maior motivação e capacidade exploratória (NATALE *et al.* 2021).

O efeito dos probióticos na ansiedade foram demonstrados na tabela 2, em conformidade com estudos anteriores (WESTFALL *et al.* 2017; FOSTER *et al.* 2017), a modulação da microbiota intestinal é um dos principais mecanismos de ação dos probióticos, pois está relacionada na manutenção da fisiologia normal, eliminando interferências associados a doenças inflamatórias intestinais (WOSINSKA *et al.* 2019).

Segundo Ma *et al.* (2021), a presença de estirpes celulares específicas se relaciona com a atividade ansiolítica dos probióticos, dentre as quais os gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium*. Somado a isto, o tempo de ingestão do suplemento alimentar é um fator determinante, haja vista que, mudanças significativas nos escores da ansiedade foram percebidas após 12 semanas de consumo do probiótico. Resultado apoiado por outras pesquisas, que relataram alívio dos sintomas da ansiedade após oito (ADIKARI *et al.* 2019) e quatro semanas de suplementação diária (ALLEN *et al.* 2016).

O exercício físico extenuante impacta negativamente a saúde gastrointestinal e psicológica, nesse último pode ocorrer sinais de ansiedade cognitiva (pensamento

negativo), e somática (alterações emocionais), critérios avaliados por Salleh et al. (2021) em jogadores de badminton, os autores observaram que após intervenção probiótica os atletas apresentaram redução nos escores de ansiedade (pré-tratamento: $26,47 \pm 2,33$ %; pós-tratamento: $22,27 \pm 2,40$ %) e estresse (pré-tratamento: $23,27 \pm 2,15$ %; pós-tratamento: $18,60 \pm 1,40$ %). O possível mecanismo desse processo pode ser a expressão de RNA mensageiro do fator neurotrófico hipocampal, um biomarcador com potencial ansiolítico (PINTO-SANCHEZ *et al.* 2017).

O efeito ansiolítico pode ser favorecido pela melhora na qualidade do sono dos indivíduos, quando comparado com agressores estressantes, o probiótico reduz a latência e o tempo de vigília após o primeiro ciclo do sono (NISHIDA *et al.* 2019). Testes comportamentais também são utilizados para estimar o potencial terapêutico dos probióticos, a capacidade exploratória dos animais, no entanto, remete a conclusões variáveis (HIGARZA *et al.* 2021). No teste de labirinto, a suplementação probiótica em animais estressados melhorou o desempenho espacial, aprendizado e memória, essas mudanças no neurodesenvolvimento podem ser devido a diminuição de corticosterona plasmática, além disso, o estresse pode alterar a secreção de ácido gástrico e, por conseguinte, os níveis de muco, acarretando inibição na colonização microbiano do trato gastrointestinal (SUN *et al.* 2021).

No mais, é notório o papel terapêutico dos probióticos em distúrbios psiquiátricos, especialmente a ansiedade e depressão, sejam estimulando a microbiota intestinal, favorecendo a síntese de AGCC, inibindo neurotransmissores agressores, como cortisol, ou nas vias biossintéticas da serotonina.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o tipo de estirpe bacteriana influencia o potencial farmacológico dos probióticos, destacando-se os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, na qual combinações entre múltiplas cepas tendem a produzir efeitos mais significativos, no entanto, resultados inconclusivos puderam ser observados.

Com as evidências atuais, o tratamento probiótico para distúrbios psiquiátricos parece ser uma alternativa farmacológica promissora; no entanto, é imprescindível relatar a eficácia específica de cada espécie microbiana e seus possíveis mecanismos de ação, bem como estimular a realização de pesquisas nesta linha.

REFERÊNCIAS

- ABILDGAARD, A.; ELFVING, B.; HOKLAND, M.; WEGENER, G.; LUND, S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. **Psychoneuroendocrinology**, v. 79, p. 40-48, 2017.
- ADIKARI, A. M. G. C. P.; APPUKUTTY, M.; KUAN, G. Psychotropic properties of probiotics: A systematic review. **International Journal of Public Health**, v. 6, p. 18-34, 2019.
- ALLEN, A. P.; HUTCH, W.; BORRE, Y. E.; KENNEDY, P. J.; TEMKO, A.; BOYLAN, G.; MURPHY, E.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G.; CLARKE, G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. **Translational Psychiatry**, v. 6, p. e939, 2016.
- AMARA, A. A.; SHIBL, A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 23, n. 2, p. 107-114, 2015.
- ANSARI, F.; POURJAFAR, H.; TABRIZI, A.; HOMAYOUNI, A. The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: a review on depression, anxiety, Alzheimer, and autism spectrum disorders. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 21, n. 7, p. 555-565, 2020.
- BABAEI, F.; MIRZBABAEI, M.; MOHAMMADI, G.; DARGAHI, L.; NASSIRI-ASL, M. *Saccharomyces boulardii* attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety-like behaviors in rats. **Neuroscience letters**, v. 778, p. 136600, 2022.
- BAIÃO, R.; CAPITÃO, L. P.; HIGGINS, C.; BROWNING, M.; HARMER, C. J.; BURNET, P. W. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Psychological Medicine**, p. 1-11, 2022.
- BARROS-SANTOS, T.; SILVA, K. S. O.; LIBARINO-SANTOS, M.; CATA-PRETA, E. G.; REIS, H. S.; TAMURA, E. K.; OLIVEIRA-LIMA, A. J. O.; BERRO, L. F.; UETANABARO, A. P. T.; MARINHO, E. A. V. Effects of chronic treatment with new strains of *Lactobacillus plantarum* on cognitive, anxiety-and depressive-like behaviors in male mice. **PloS one**, v. 15, n. 6, p. e0234037, 2020.
- BOKU, S.; NAKAGAWA, S.; TODA, H.; HISHIMOTO, A. Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 72, n. 1, p. 3-12, 2018.
- BREIT, S.; KUPFERBERG, A.; ROGLER, G.; HASLER, G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. **Frontiers in psychiatry**, p. 44, 2018.

CENIT, M. C.; SANZ, Y.; CODONER-FRANCH, P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. **World journal of gastroenterology**, v. 23, n. 30, p. 5486, 2017.

CERDÓ, T.; RUÍZ, A.; SUÁREZ, A.; CAMPOY, C. Probiotic, prebiotic, and brain development. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 1247, 2017.

CHAHWAN, B.; KWAN, S.; ISIK, A.; VAN HEMERT, S.; BURKE, C.; ROBERTS, L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, v. 253, p. 317-326, 2019.

CHIU, L.; BAZIN, T.; TRUCHETET, M. E.; SCHAEVERBEKE, T.; DELHAES, L.; PRADEU, T. Protective microbiota: from localized to long-reaching co-immunity. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1678, 2017.

CHONG, H.X.; YUSOFF, N.A. A.; HOR, Y.-Y.; LEW, L.-C.; JAAFAR, M.H.; CHOI, S.-B.; YUSOFF, M.S.B.; WAHID, N.; ABDULLAH, M.F.I.L.; ZAKARIA, N.; ONG, K.-L.; PARK, Y.-H.; LIONG, M.-T. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Beneficial microbes**, v. 10, n. 4, p. 355-373, 2019.

CORRÊA-OLIVEIRA, R.; FACHI, J. L.; VIEIRA, A.; SATO, F. T.; VINOLO, M. A. R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. **Clinical & translational immunology**, v. 5, n. 4, p. e73, 2016.

COX, L. M.; WEINER, H. L. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 135-145, 2018.

CREMONESI, E.; GOVERNA, V.; GARZON, J. F. G.; MELE, V.; AMICARELLA, F.; MURARO, M. G.; TRELLA, E.; GALATI-FOURNIER, V. G.; OERTLI, D.; DASTER, S. R.; DROESER, R. A.; WEIXLER, B.; BOLLI, M.; ROSSO, R.; NITSCHKE, U.; KHANNA, N.; EGLI, A.; KECK, S.; SLOTTA-HUSPENINA, J.; TERRACCIANO, L. M.; ZAJAC, P.; SPAGNOLI, G. C.; CASTORI-EPPENBERGER, S.; JANSSEN, Klaus-Peter.; BORSIG, L.; LEZZI, G. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer. **Gut**, v. 67, n. 11, p. 1984-1994, 2018.

DAHIYA, D.; NIGAM, P. S. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fermented Foods as Potential Biotics in Nutrition Improving Health via Microbiome-Gut-Brain Axis. **Fermentation**, v. 8, n. 7, p. 303, 2022.

DAUGÉ, V.; PHILIPPE, C.; MARIADASSOU, M.; RUÉ, O.; MARTIN, J. C.; ROSSIGNOL, M. N.; DOURMAP, N.; SVILAR, L.; TOURNIAIRE, F.; MONNOYE, M.; JARDET, D.; BANGRATZ, M.; HOLOWACZ, S.; RABOT, S.; NAUDON, L. A probiotic mixture induces anxiolytic and antidepressant-like effects in Fischer and maternally deprived Long Evans rats. **Frontiers in behavioral neuroscience**, p. 214, 2020.

DESBONNET, L.; GARRETT, L.; CLARKE, G.; BIENENSTOCK, J.; DINAN, T. G. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. **Journal of psychiatric research**, v. 43, n. 2, p. 164-174, 2008.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Brain-gut-microbiota axis and mental health. **Psychosomatic medicine**, v. 79, n. 8, p. 920-926, 2017.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*, v. 46, n. 1, p. 77-89, 2017.

DING, Y.; BU, F.; CHEN, T.; SHI, G.; YUAN, X.; FENG, Z.; DUAN, Z.; WANG, R.; ZHANG, S.; WANG, Q.; ZHOU, J.; CHEN, Y. A next-generation probiotic: *Akkermansia muciniphila* ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 21, p. 8411-8426, 2021.

DONG, W.; WANG, Y.; LIAO, S.; TANG, W.; PENG, L.; SONG, G. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 Improves the State Anxiety and Sports Performance of Young Divers Under Stress Situations: A Single-Arm, Prospective Proof-of-Concept Study. **Frontiers in Psychology**, p. 3710, 2021.

DUDEK-WICHER, R.; JUNKA, A.; PALECZNY, J.; BARTOSZEWICZ, M. Clinical trials of probiotic strains in selected disease entities. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, 2020.

ERNY, D.; HRABĚ DE ANGELIS, A. L.; JAITIN, D.; WIEGHOFFER, P.; STASZEWSKI, O.; DAVID, E.; KEREN-SHAUL, H.; MAHLAKOIV, T.; JAKOBSHAGEN, K.; BUCH, T.; SCHWIERZECK, V.; UTERMÖHLEN, O.; CHUN, E.; GARRETT, W. S.; MCCOY, K. D.; DİEFENBACH, A.; STAEHELİ, P.; STECHER, B.; AMIT, I.; PRINZ, M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 965-977, 2015.

FOLEY, M. H.; O'FLAHERTY, S.; BARRANGOU, R.; THERIOT, C. M. Bile salt hydrolases: Gatekeepers of bile acid metabolism and host-microbiome crosstalk in the gastrointestinal tract. **PLoS pathogens**, v. 15, n. 3, p. e1007581, 2019.

FOSTER J. A.; RINAMAN L.; CRYAN J. F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. **Neurobiology of Stress**, v. 7, p. 124-136, 2017.

FRANCINO, M. P. Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 73, n. 3, p. 12-16, 2018.

FUNG, T. C.; OLSON, C. A.; HSIAO, E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 2, p. 145-155, 2017.

GALDEANO, C. M.; CAZORLA, S. I.; DUMIT, J. M. L.; VÉLEZ, E.; PERDIGÓN, G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 2, p. 115-124, 2019.

GAYATHRI, D.; RASHMI, B. S. Mechanism of development of depression and probiotics as adjuvant therapy for its prevention and management. **Mental Health & Prevention**, v. 5, p. 40-51, 2017.

GAYATHRI, D.; VASUDHA, M.; PRASHANTKUMAR, C. S. Gut-Brain Axis: Probiotic Interactions and Implications for Human Mental Health. In: **Microbiome-Gut-Brain Axis**. Springer, Singapore, 2022.

GEVA-ZATORSKY, N.; SEFIK, E.; KUA, L.; PASMAN, L.; TAN, T. G.; ORTIZ-LOPEZ, A.; YANORTSANG, T. B.; YANG, L.; JUPP, R.; MATHIS, D.; BENOIST, C.; KASPER, D. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. **Cell**, v. 168, n. 5, p. 928-943. e11, 2017.

GRIGOR'EVA, I. N. Gallstone disease, obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 1, p. 13, 2020.

HADIZADEH, M.; HAMIDI, G. A.; SALAMI, M. Probiotic supplementation improves the cognitive function and the anxiety-like behaviors in the stressed rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 22, n. 5, p. 506, 2019.

HIGARZA, S. G.; ARBOLEYA, S.; ARIAS, J. L.; GUEIMONDE, M.; ARIAS, N. Akkermansia muciniphila and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1880240, 2021.

HUANG, Y.; SHI, X.; LI, Z.; SHEN, Y.; SHI, X.; WANG, L.; LI, G.; YUAN, Y.; WANG, J.; ZHANG, Y.; ZHAO, L.; ZHANG, M.; KANG, Y.; LIANG, Y. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 14, p. 3329, 2018.

JENA, A.; MONTOYA, C. A.; MULLANEY, J. A.; DILGER, R. N.; YOUNG, W.; MCNABB, W. C.; ROY, N. C. Gut-brain axis in the early postnatal years of life: a developmental perspective. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 14, p. 44, 2020.

KANTAK, P. A.; BOBROW, D. N.; NYBY, J. G. Obsessive–compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). **Behavioural pharmacology**, v. 25, n. 1, p. 71-79, 2014.

KARBOWNIK, M. S.; KRECZNSKA, J.; WIKTOROWSKA-OWCZAREK, A.; KWARTA, P.; CYBULA, M.; STILINOVIE, N.; PIETRAS, T.; KOWALCZYK, E. Decrease in Salivary Serotonin in Response to Probiotic Supplementation With *Saccharomyces boulardii* in Healthy Volunteers Under Psychological Stress: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.

KASTL JR, A. J.; TERRY, N. A.; WU, G. D.; ALBENBERG, L. G. The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 9, n. 1, p. 33-45, 2020.

KATO-KATAOKA, A.; NISHIDA, K.; TAKADA, M.; KAWAI, M.; KIKUCHI-HAYAKAWA, H.; SUDA, K.; ISHIKAWA, H.; GONDO, Y.; SHIMIZU, K.; MATSUKI, T.; KUSHIRO, A.;

HOSHI, R.; WATANABE, O.; IGARASHI, T.; MIYAAKI, K.; KUWANO, Y.; ROKUTAN, K. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. **Applied and environmental microbiology**, v. 82, n. 12, p. 3649-3658, 2016.

KELLY, C. J.; ZHENG, L.; CAMPBELL, E. L.; SAEEDI, B.; SCHOLZ, C. C.; BAYLESS, A. J.; WILSON, K. E.; GLOVER, L. E.; KOMINSKY, D. J.; MAGNUSON, A.; WEIR, T. L.; EHRENTAUT, S. F.; PICKEL, C.; KUHN, K. A.; LANIS, J. M.; NGUYEN, V.; TAYLOR, C. T.; COLGAN, S. P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. **Cell host & microbe**, v. 17, n. 5, p. 662-671, 2015.

KHARE, A.; GAUR, S. Cholesterol-lowering effects of *Lactobacillus* species. **Current Microbiology**, v. 77, n. 4, p. 638-644, 2020.

KIM, C. S.; CHA, L.; SIM, M.; JUNG, S.; CHUN, W. Y.; BAIK, H. W.; SHIN, D. M. 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**, v. 76, n. 1, p. 32-40, 2021.

KISAN, B. S.; KUMAR, R.; ASHOK, S. P.; SANGITA, G. Probiotic foods for human health: A review. **J. Pharmacogn. Phytochem**, v. 8, p. 967-971, 2019.

KOCHALSKA, K.; OAKDEN, W.; SŁOWIK, T.; CHUDZIK, A.; PANKOWSKA, A.; ŁAZORCZYK, A.; KOZIOŁ, P.; ANDRES-MACH, M.; PIETURA, R.; ROLA, R.; STANISZ, G. J.; ORZYŁOWSKA, A. Dietary supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 restores brain neurochemical balance and mitigates the progression of mood disorder in a rat model of chronic unpredictable mild stress. **Nutrition Research**, 82, 44-57.

LIU, Yen-Wenn.; ONG, J. S.; GAN, C. Y.; KHOO, B. Y.; YAHAYA, S.; CHOI, S. B.; LOW, W. Y.; TSAI, Ying-Chieh.; LIONG, M. T. *Lactobacillus fermentum* PS150 showed psychotropic properties by altering serotonergic pathway during stress. **Journal of Functional Foods**, v. 59, p. 352-361, 2019.

LOPETUSO, L. R.; SCALDAFERRI, F.; PETITO, V.; GASBARRINI, A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. **Gut pathogens**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2013.

LOVIBOND, S. H.; LOVIBOND, P. F. Manual for the depression anxiety & stress scales, 2nd edn. Psychology Foundation, Sydney, 1995.

MA, Q.; XING, C.; LONG, W.; WANG, H. Y.; LIU, Q.; WANG, R. F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. **Journal of neuroinflammation**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2019.

MA, T.; JIN, H.; KWOK, LAI-YU.; SUN, Z.; LIONG, MIN-TZE.; ZHANG, H. Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the

neuroactive potential of the gut microbiota. **Neurobiology of Stress**, v. 14, p. 100294, 2021.

MACQUEEN, G.; SURETTE, M.; MOAYYEDI, P. The gut microbiota and psychiatric illness. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 42, n. 2, p. 75-77, 2017.

MAZHARY, Z.; FARD, N. A.; MINUCHEHR, Z.; JAVANSHIR, N. Package of anti-allergic probiotic *Lactobacillus* by focusing on the regulatory role of immunosuppressive motifs in allergy. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 18, p. 100280, 2020.

MEKONNEN, S. A.; MERENSTEIN, D.; FRASER, C. M.; MARCO, M. L. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. **Current opinion in biotechnology**, v. 61, p. 226-234, 2020.

METZDORF, J.; TÖNGES, L. Short-chain fatty acids in the context of Parkinson's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 10, p. 2015, 2021.

MEYBODI, N. M.; MORTAZAVIAN, A. Probiotic supplements and food products: a comparative approach. **Biochemical Pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 1-7, 2017.

MURRAY, E.; SMITH, K. B.; STOB, K. S.; THOMAS, B. J.; SWENSON, M. J.; ARBER, L. A.; FRENETTE, E.; ISMAIL, N. Pubertal probiotic blocks LPS-induced anxiety and the associated neurochemical and microbial outcomes, in a sex dependent manner. **Psychoneuroendocrinology**, v. 112, p. 104481, 2020.

NADEEM, I.; RAHMAN, M. Z.; AD-DAB'BAGH, Y.; AKHTAR, M. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 73, n. 4, p. 154-162, 2019.

NATALE, N. R.; KENT, M.; FOX, N.; VAVRA, D.; LAMBERT, K. Neurobiological effects of a probiotic-supplemented diet in chronically stressed male Long-Evans rats: Evidence of enhanced resilience. **IBRO neuroscience reports**, v. 11, p. 207-215, 2021.

NEUENDORF, R.; HARDING, A.; STELLO, N.; HANES, D.; WAHBEH H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 87, p. 70-80, 2016.

NEUMAN, H.; DEBELIUS, J.W.; KNIGHT, R.; KOREN, O. Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 39, p. 509—5-21, 2015.

NG, Q. X.; PETERS, C.; HO, C. Y. X.; LIM, D. Y.; YEO, W. S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, v. 228, p. 13-19, 2018.

NISHIDA, K.; SAWADA, D.; KUWANO, Y.; TANAKA, H.; ROKUTAM, K. 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.

NOBLE, E. E.; HSU, T. M.; KANOSKI, S. E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. **Front Behav Neurosci**, v. 11, n. 9, 2017.

OLIVEIRA, G. L. V.; LEITE, A. Z.; HIGUCHI, B. S.; GONZAGA, M. I.; MARIANO, V. S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. **Immunology**, v. 152, n. 1, p. 1-12, 2017.

PAIVA, R. S. I.; DUARTE-SILVA, E.; PEIXOTO, C. A. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. **Eur. Neuropsychopharmacol**, v. 34, p. 1-8, 2020.

PARK, S.J.; KIM, D.H.; KANG, H.J.; SHIN, M.; YANG, S.-Y.; YANG, J.; JUNG, Y.H. Enhanced production of γ -aminobutyric acid (GABA) using *Lactobacillus plantarum* EJ2014 with simple medium composition. **LWT**, v. 137, p. 110443, 2021.

PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of neuroscience research**, v. 97, n. 10, p. 1223-1241, 2019.

PINTO-SANCHEZ, M. I.; HALL, G. B.; GHAJAR, K.; NARDELLI, A.; BOLINO, C.; LAU, J. T.; MARTIN, F. -P.; COMINETTI, O.; WELSH, C.; RIEDER, A.; TRAYNOR, J.; GREGORY, C.; PALMA, G.; PIGRAU, M.; FORD, A. C.; MACRI, J.; BERGER, B.; BERGONZELLI, G.; SURETTE, M. G.; COLLINS, S. M.; MOAYYEDI, P.; BERCIK, P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients with Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, v. 153, p. 448-459, 2017.

QIN, D. D.; RIZAK, J.; FENG, X. L.; YANG, S. C.; LÜ, L. B.; PAN, L.; YIN, Y.; XIN-TIAN, HU. Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2016.

QIN, Q.; LIU, H.; YANG, Y.; WANG, Y.; XIA, C.; TIAN, P.; WEI, J.; LI, S.; CHEN, T. Probiotic supplement preparation relieves test anxiety by regulating intestinal microbiota in college students. **Disease markers**, v. 2021, 2021.

RAHIMLOU, M.; HOSSEINI, S. A.; MAJDINASAB, N.; HAGHIGHIZADEH, M. H.; HUSAIN, D. Effects of long-term administration of Multi-Strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF, IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 411-422, 2022.

RAMALHO, J. B.; SOARES, M. B.; SPIAZZI, C. C.; BICCA, D. F.; SOARES, V. M.; PEREIRA, J. G.; SILVA, W. P.; SEHN, C. P.; CIBIN, F. W. S. In vitro probiotic and antioxidant potential of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* LL95 and its effect in mice behaviour. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 901, 2019.

RANADHEERA, C. S.; NAUMOVSKI, N.; AJLOUNI, S. Non-bovine milk products as emerging probiotic carriers: Recent developments and innovations. **Current Opinion in Food Science**, v. 22, p. 109-114, 2018.

RAO, A. V.; BESTED, A. C.; BEAULNE, T. M.; KATZMAN, M. A.; IORIO, C.; BERARDI, J. M.; LOGAN, A. C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. **Gut pathogens**, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2009.

REIS, D. J.; ILARDI, S. S.; PUNT, S. E. W. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. **PloS one**, v. 13, n. 6, p. e0199041, 2018.

REITER, A.; BENGESSER, S. A.; HAUSCHILD, A. C.; BIRKL-TOGLHOFFER, Anna-Maria.; FELLENDORF, F. T.; PLATZER, M.; FARBER, T.; SEIDL, M.; MENDEL, Lilli-Marie.; UNTERWEGER, R.; LENGGER, M.; MORKL, S.; DALKNER, N.; BIRNER, A.; QUEISSNER, R.; HAMM, C.; MAGET, A.; PILZ, R.; KOHLHAMMER-DOHR, A.; WAGNER-SKACEL, J.; KREUZER, K.; SCHOGGL, H.; AMBERGER-OTTI, D.; LAHOUSEN, T.; LEITNER-AFSCHAR, B.; HAYBACK, J.; KAPFHAMMER, Hans-Peter.; REININGHAUS, E. Interleukin-6 gene expression changes after a 4-week intake of a multispecies probiotic in major depressive disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2575, 2020.

ROICE, T. The Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Measures of Lactose Intolerance: A Systematic Review. 2021.

RUDZKI, L.; OSTROWSKA, L.; PAWLAK, D.; MALUS, A.; PAWLAK, K.; WASKIEWICZ, N.; SZULC, A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 100, p. 213-222, 2019.

SALLEH, R. M.; KUAN, G.; AZIZ, M. N. A.; RAHIM, M. R. A.; RAHAYU, T.; SULAIMAN, S.; KUSUMA, D. W. Y.; ADIKARI, A. M. G. C. P.; RAZAM, M. S. M.; RADHAKRISHNAN, A. K.; APPUKUTTY, M. Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1783, 2021.

SANDERS, M. E.; BENSON, A.; LEBEER, S.; MERENSTEIN, D. J.; KLAENHAMMER, T. R. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. **Current opinion in biotechnology**, v. 49, p. 207-216, 2018.

SANDERS, M. E.; MERENSTEIN, D. J.; REID, G.; GIBSON, G. R.; RASTALL, R. A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 16, n. 10, p. 605-616, 2019.

SCOTT, G. A.; TERSTEGE, D. J.; VU, A. P.; LAW, S.; EVANS, A.; EPP, J. R. Disrupted neurogenesis in germ-free mice: Effects of Age and sex. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 407, 2020.

SENGHOR, B.; SOKHNA, C.; RUIMY, R.; LAGIER, J. C. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. **Human Microbiome Journal**, v. 7, p. 1-9, 2018.

SHI, Y.; MU, L. An expanding stage for commensal microbes in host immune regulation. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 14, n. 4, p. 339-348, 2017.

SMITH, K. S.; GREENE, M. W.; BABU, J. R.; FRUGÉ, A. D. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. **Nutritional neuroscience**, v. 24, n. 12, p. 963-977, 2021.

SNIGDHA, S.; HA, K.; TSAI, P.; DINAN, T. G.; BARTOS, J. D.; SHAHID, M. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. **Pharmacology & Therapeutics**, p. 107978, 2021.

SOARES, M. B.; ALMADA, C. N.; ALMADA, C. N.; MARTINEZ, R. C.; PEREIRA, E. P.; BALTHAZAR, C. F.; CRUZ, A. G.; RANADHEERA, C. S.; SANTANA, A. S. Behavior of different *Bacillus* strains with claimed probiotic properties throughout processed cheese ("requeijão cremoso") manufacturing and storage. **International journal of food microbiology**, v. 307, p. 108288, 2019.

SPEAR, L. P. Adolescent neurodevelopment. **Journal of adolescent health**, v. 52, n. 2, p. S7-S13, 2013.

STALEY, C.; WEINGARDEN, A. R.; KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 101, n. 1, p. 47-64, 2017.

STRANDWITZ, P.; KIM, K. H.; TEREKHOVA, D.; LIU, J. K.; SHARMA, A.; LEVERING, J.; MCDONALD, D.; DIETRICH, D.; RAMADHAR, T. R.; LEKBUA, A.; MROUE, N.; LISTON, C.; STEWART, E. J.; DUBIN, M. J.; ZENGLER, K.; KNIGHT, R.; GILBERT, J. A.; CLARDY, J.; LEWIS, K. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. **Nature microbiology**, v. 4, n. 3, p. 396-403, 2019.

SUGANYA, K.; KOO, B. S. Gut–brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7551, 2020.

SUN, X.; ZHANG, Hong-Fei.; MA, Chao-Lin.; WEI, H.; LI, Bao-Ming.; LUO, J. Alleviation of anxiety/depressive-like behaviors and improvement of cognitive functions by *Lactobacillus plantarum* wlp104 in chronically stressed mice. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 2021, 2021.

TEAME, T.; WANG, A.; XIE, M.; ZHANG, Z.; YANG, Y.; DING, Q.; GAO, C.; OLSEN, R. E.; RAN, C.; ZHOU, Z. Paraprobiotics and postbiotics of probiotic lactobacilli, their positive effects on the host and action mechanisms: a review. **Frontiers in nutrition**, v. 7, p. 570344, 2020.

TERADA, T.; NII, T.; ISOBÉ, N.; YOSHIMURA, Y. Efeitos dos probióticos *Lactobacillus reuteri* e *Clostridium butyricum* na expressão de receptores toll-like, citocinas pró e anti-inflamatórias e peptídeos antimicrobianos no intestino de frangos de corte. **The Journal of Poultry Science**, p. 0190098, 2019.

THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical journal**, v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 2017.

TIAN, P.; CHEN, Y.; ZHU, H.; WANG, L.; QIAN, X.; ZOU, R.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; QIAN, L.; WANG, Q.; WANG, G.; CHEN, W. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 233-241, 2022a.

TIAN, P.; ZOU, R.; WANG, L.; CHEN, Y.; QIAN, X.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; QIAN, L.; WANG, Q.; WANG, G.; CHEN, W. Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation. **Journal of Advanced Research**, 2022b.

TYAGI, P.; TASLEEM, M.; PRAKASH, S.; CHOUHAN, G. Intermingling of gut microbiota with brain: exploring the role of probiotics in battle against depressive disorders. **Food Research International**, v. 137, p. 109489, 2020.

UMBRELLO, G.; ESPOSITO, S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2016.

VAGHEF-MEHRABANY, E.; MALEKI, V.; BEHROOZ, M.; RANJBAR, F.; EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Can psychobiotics modify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 1395-1410, 2020.

VALCARCE, D. G.; MARTINEZ-VAZQUEZ, J. M.; RIESCO, M. F.; ROBLES, V. Probiotics reduce anxiety-related behavior in zebrafish. **Heliyon**, v. 6, n. 5, p. e03973, 2020.

VENKATARAMAN, R.; MADEMPUDI, R. S.; NEELAMRAJU, J.; AHIRE, J. J.; VINAY, H. R.; LAL, A.; THOMAS, G.; STEPHEN, S. Effect of multi-strain probiotic formulation on students facing examination stress: a double-blind, placebo-controlled study. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 13, n. 1, p. 12-18, 2021.

WALLACE, C. J. K.; MILEV, R. V. The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: clinical results from an open-label pilot study. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 618279, 2021.

WAUTERS, L.; OUDENHOVE, L. V.; ACCARIE, A.; GEBOERS, K.; GEYSEN, H.; TOTH, J.; LUYPAERTS, A.; VERBEKE, K.; SMOKVINA, T.; RAES, J.; TACK, J.; VANUYTSEL, T. *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 decreases subjective academic stress in healthy adults: a randomized placebo-controlled trial. **Gut microbes**, v. 14, n. 1, p. 2031695, 2022.

WEGORZEWSKA, M. M.; GLOWACKI, R. W.; HSIEH, S. A.; DONERMAYER, D. L.; HICKEY, C. A.; HORVATH, S. C.; MARTENS, E. C.; STAPPENBECK, T. S.; ALLEN, P. M. Diet modulates colonic T cell responses by regulating the expression of a

Bacteroides thetaiotaomicron antigen. **Science immunology**, v. 4, n. 32, p. eaau9079, 2019.

WELCOME, M. O. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood–brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways. **NeuroMolecular Medicine**, v. 21, n. 3, p. 205-226, 2019.

WESTFALL, S.; LOMIS, N.; KAHOU, I.; DIA, S. Y.; SINGH, S. P.; PRAKASH, S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. **Cellular and molecular life sciences**, v. 74, n. 20, p. 3769-3787, 2017.

WILLIAMS, B. B.; VAN BENSCHOTEN, A. H.; CIMERMANCIC, P.; DONIA, M. S.; ZIMMERMANN, M.; TAKETANI, M.; ISHIHARA, A.; KASHYAP, P. C.; FRASER, J. S.; FISCHBACH, M. A. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. **Cell host & microbe**, v. 16, n. 4, p. 495-503, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Depression. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

WOSINSKA, L.; COTTER, P. D.; O'SULLIVAN, O.; GUINANE, C. The potential impact of probiotics on the gut microbiome of athletes. **Nutrients**, v. 11, 2019.

XU, M.; TIAN, P.; ZHU, H.; ZOU, R.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; WANG, G.; CHEN, W. *Lactobacillus paracasei* CCFM1229 and *Lactobacillus rhamnosus* CCFM1228 Alleviated Depression-and Anxiety-Related Symptoms of Chronic Stress-Induced Depression in Mice by Regulating Xanthine Oxidase Activity in the Brain. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1294, 2022.

YADAV, M.; VERMA, M.K.; CHAUHAN, N.S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. **Archives of Microbiology**, v. 2018, n. 200, 203–217.

YAHFOUFI, N.; AH-YEN, E. G.; CHANDRASEGARAM, R.; ALY, S.; MURACK, M.; KADAMANI, A. K.; MATAR, C.; ISMAIL, N. Adolescent use of potential novel probiotic *Rouxella badensis* subsp. *acadiensis* (Canan SV-53) mitigates pubertal LPS-Induced behavioral changes in adulthood in a sex-specific manner by modulating 5HT1A receptors expression in specific brain areas. **Comprehensive Psychoneuroendocrinology**, v. 7, p. 100063, 2021.

YOO, J. Y.; GROER, M.; DUTRA, S. V. O.; SARKAR, A.; MCSKIMMING, D. I. Gut microbiota and immune system interactions. **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1587, 2020.

YUAN, X.; CHEN, R.; ZHANG, Y.; LIN, X.; YANG, X. Sexual dimorphism of gut microbiota at different pubertal status. **Microbial cell factories**, v. 19, n. 1, p. 1-16, 2020.

YUN, S. W.; KIM, J. K.; LEE, K. E.; OH, Y. J.; CHOI, H. J.; HAN, M. J.; KIM, D. H. A probiotic *Lactobacillus gasseri* alleviates *Escherichia coli*-induced cognitive

impairment and depression in mice by regulating IL-1 β expression and gut microbiota. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3441, 2020.

ZENDEBOODI, F.; KHORSHIDIAN, N.; MORTAZAVIAN, A. M.; DA CRUZ, A. G. Probiotic: conceptualization from a new approach. **Current Opinion in Food Science**, v. 32, p. 103-123, 2020.

ZHAO, Y.; YANG, G.; ZHAO, Z.; WANG, C.; DUAN, C.; GAO, L.; LI, S. Antidepressant-like effects of lactobacillus plantarum DP189 in a corticosterone-induced rat model of chronic stress. **Behavioural Brain Research**, v. 395, p. 112853, 2020.