



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO, ANSIEDADE E ESTRESSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Nicole Kemy Ida Miya ¹

INTRODUÇÃO

A saúde mental, ao longo dos anos, não tem o mesmo destaque que outras áreas, nomeadamente, no que concerne à oncologia e às doenças cardiovasculares. Todavia, as perturbações psiquiátricas encontram-se entre as principais causas de incapacidade, ocupando, atualmente, o quinto lugar, a tendência progride no sentido de atingir a primeira posição. A depressão assume um lugar de destaque, representando cerca de 40% da totalidade dos casos de incapacidade, seguindo-se as perturbações da ansiedade (FOSTER, 2013).

Existem relatos da interação da microbiota intestinal com o sistema nervoso. São várias as funções que a microbiota intestinal desempenha no organismo humano. Entre as funções, a microbiota tem extrema importância na transmissão de sinais para o cérebro, sendo essencial na comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC) (CRYAN; DINAN, 2012). O eixo microbiota-intestino-cérebro conecta o intestino aos centros cerebrais envolvidos no comportamento e na cognição, por meio de mediadores neuro-imunoendócrinos (CARABOTTI et al., 2015). Este eixo é um sistema de comunicação bidirecional que envolve o sistema nervoso entérico (SNE), o nervo vago, o sistema nervoso simpático e parassimpático e o sistema endócrino e imune (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012).

Yarandi et al. (2016) referem que existem diversos mecanismos através dos quais a microbiota intestinal influencia o cérebro. A permeabilidade intestinal é provavelmente o fator mais importante às interações da microbiota com o organismo. O epitélio intestinal absorve os nutrientes e também é barreira física. Caso a barreira física seja alterada, permite a passagem de microrganismos e substâncias. Quando os organismos patogênicos colonizam o intestino, produzem toxinas, que juntamente com a resposta imune aumenta a permeabilidade intestinal. Por outro lado, a microbiota também pode melhorar a função da barreira intestinal;

¹ Nutricionista, pós-graduanda em Fisiologia da Universidade Estadual de Londrina - PR, nicole_miya@hotmail.com.



conbracis

**IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE**

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

em estudos que utilizaram probióticos provocaram diminuição da permeabilidade intestinal (FELTIS et al., 1999; HECHT et al., 1988; GUPTA, 2000; MADSEN et al., 2001).

A barreira intestinal debilitada aumenta a permeabilidade, que permite a passagem de microrganismos para o tecido linfóide mesentérico (DICKSVED et al., 2012). O sistema nervoso entérico e as células imunitárias no intestino ficam expostas a maior número de bactérias que poderão desencadear resposta imune com liberação de citocinas inflamatórias e ativação do nervo vago e neurônios aferentes da medula espinhal que, irão modular a atividade do sistema nervoso central (SNC) e entérico (GAREAU; SILVA; PERDUE, 2008). Além disso, o aumento da permeabilidade permite a passagem de produtos do metabolismo das bactérias, de lipopolissacarídeos (LPS) ou peptídeos neuroativos, que podem alterar a atividade do SNC e sistema nervoso entérico (CHAKRAVARTY; HERKENHAM, 2005; VAN NOORT; BSIBSI, 2009). Os LPS podem ativar os receptores toll-like nas células epiteliais, nos neurônios entéricos, nos neurônios sensoriais aferentes da coluna vertebral e várias células no cérebro, modulando a sua atividade e afetando o funcionamento do SNE e do SNC (YARANDI et al., 2016).

A comunicação entre o intestino-cérebro pode acontecer através de metabólitos bacterianos absorvidos pela corrente sanguínea (LANDEIRO, 2016). Portanto, outro mecanismo do eixo microbiota-intestino-cérebro é a influência dos metabólitos bacterianos, que podem ser absorvidos na corrente sanguínea e então ter efeitos no cérebro ou interagir com elementos do intestino como células endócrinas e nervos que comunicam com o cérebro. Por exemplo, como já citado, os LPS que influenciam diretamente no cérebro; outro exemplo acontece indiretamente quando ocorre a indução de liberação de citocinas inflamatórias no trato gastrointestinal; além da digestão e fermentação de carboidratos complexos e ácidos graxos de cadeia curta pela microbiota, que da origem acetato, propionato, butirato, com propriedades neuroativas (MACFABE et al., 2011; MACFARLANE; MACFARLANE, 2003; THOMAS et al., 2012; YARANDI et al., 2016).

As bactérias podem produzir neurotransmissores e neuromoduladores como produtos secundários do seu metabolismo. Os *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. produzem ácido gama-aminobutírico (GABA) (BARRETT et al., 2012; LYTE, 2011), enquanto *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. e *Enterococcus* spp. produzem serotonina, *Bacillus* spp. produz dopamina, *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. e *Saccharomyces* spp. produzem noradrenalina e *Lactobacillus* spp. produz acetilcolina (LYTE, 2011).



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

No intestino e na glândula pineal, acontece a maior parte da produção de serotonina (NAMKUNG; KIM; PARK, 2015). A serotonina (5-HT) é neurotransmissor, um metabolito do aminoácido triptofano, que regula os movimentos intestinais, o humor e o comportamento, o sono, o apetite, os ciclos circadianos e outras funções neuroendócrinas (FRAZER; HENSLER, 1999). Em relação ao papel dos neurotransmissores no eixo intestino-cérebro, nota-se o impacto do metabolismo do triptofano e funcionamento do sistema serotoninérgico. A desregulação do metabolismo do triptofano encontra-se envolvida em diversas doenças do trato gastrointestinal e distúrbios cerebrais (CRYAN; DINAN, 2012; O'MAHONY et al., 2015).

O nervo vago é o maior nervo do sistema parassimpático e inerva órgãos do pescoço, tórax e abdômen e é responsável por diversas funções vitais; é um componente no reflexo inflamatório, que controla as respostas imunitárias e a inflamação (PAVLOV; TRACEY, 2012). Estudos em animais evidenciam a comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC através do nervo vago verificando-se que a informação de infecção intestinal com microrganismos patogênicos é transmitida do intestino ao cérebro pelo nervo vago. A ativação do nervo vago foi vista pelo aumento da expressão de c-fos no cérebro, que é utilizado como marcador da atividade neuronal (GOEHLER et al., 2005; LYTE et al., 2006; WANG et al., 2002). Observado também que os animais testados mostravam alteração no comportamento como ansiedade (LYTE et al., 2006). Verificou-se que em ratos vagotomizados não existe transmissão dos efeitos à nível do comportamento e dos efeitos neuroquímicos (WANG et al., 2002). A administração de certos probióticos provoca alterações no comportamento, esse efeito dependente da ativação deste nervo (PEREZ-BURGOS et al., 2013).

Portanto, alterações na comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro, e modificações na composição da microbiota intestinal têm sido identificadas em doenças do foro mental, como depressão, ansiedade, Alzheimer, entre outras. Recentemente, foi sugerido que esse eixo esteja envolvido na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão (EVRENSEL; CEYLAN, 2015; YARANDI et al., 2016).

Os probióticos são definidos como organismos vivos que quando ingeridos em quantidades adequadas beneficiam a saúde do hospedeiro, aumenta a concentração de microrganismos benéficos (QUIGLEY, 2008); que auxiliam no equilíbrio da microbiota intestinal e na composição da barreira intestinal. Os principais gêneros são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e em menor quantidade *Enterococcus faecium* (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011; ROCHA, 2011; FERREIRA, 2014). Em um estudo de Messaoudi et al.



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

(2011), foram administrados a combinação dos probióticos *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*, em camundongos e humanos. Essa combinação em camundongos provocou uma diminuição da ansiedade e em indivíduos saudáveis a diminuição nos sintomas gerais de estresse, ansiedade e depressão, havendo também uma diminuição dos valores de cortisol. Com os estudos é possível notar que existem diversas estirpes de probióticos capazes de modular diferentes aspectos do eixo microbiota-intestino-cérebro. Contudo, estes efeitos são dependentes da estirpe bacteriana sendo necessária precaução; torna-se importante identificar os mecanismos através dos quais cada estirpe exerce os seus efeitos. Além disso, validação clínica é necessária para investigar que os efeitos observados nos estudos animais, sejam validos também em humanos (CRYAN; DINAN, 2012).

Algumas obras publicadas provam que existe uma certa dependência entre a composição da microbiota intestinal e o estado mental humano. Há cada vez mais evidências de que os probióticos podem ser benéficos pela redução dos sintomas depressivos e ansiosos (ZHOU; FOSTER, 2015). Os estudos também descrevem experiências sobre a relação de probióticos administrados com a regulação da resposta do organismo ao estresse e exacerbação dos sintomas depressivos e de ansiedade em seres humanos. Além disso, eles mostram diferenças na composição da microbiota intestinal de indivíduos diagnosticados com distúrbio depressivo maior, em comparação com a população saudável (HERMAN, 2019).

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar os resultados dos ensaios clínicos que observaram os efeitos de probióticos nos sintomas de depressão, ansiedade e estresse entre adultos saudáveis ou clinicamente diagnosticados com depressão e/ou ansiedade e estresse, a fim de analisar e elucidar os possíveis efeitos de modulação mental da suplementação de probióticos em humanos.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada na base de dados Medline, por meio do motor de busca PubMed. Foram considerados os estudos de testes clínicos realizados em humanos, publicados na língua inglesa até julho de 2019, que apresentaram os efeitos da administração de probióticos em indivíduos saudáveis ou diagnosticados com depressão e/ou ansiedade. A estratégia de busca utilizada foi elaborada combinando-se termos MeSH (Medical Subject Headings) e sinônimos: “(“depression disorder” OR depression OR anxiety) AND (microbiota OR gut OR microbiome OR probiotic)”.



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

Foram incluídos no presente estudo, os artigos com os seguintes critérios: 1) ensaios clínicos; 2) estudos na língua inglesa; 3) ambos os sexos; 4) estudos que tenham administração de probióticos em indivíduos saudáveis, em indivíduos com sintomas e/ou clinicamente diagnosticados com depressão, ansiedade e estresse. Foram excluídos: 1) estudos em animais; 2) estudos de revisão sistemática ou revisão narrativa, estudos piloto, estudos observacionais; 3) estudos em gestantes; 4) estudos que avaliaram a eficácia dos probióticos no apetite, depressão materna, composição corporal, neurocognição e imunidade; 5) estudos em pacientes com patologias, como a Síndrome do Intestino Irritável, HIV (vírus da imunodeficiência humana), Diabetes Mellitus, constipação, tumores intestinais; 6) estudos com administração de outros componentes ou medicações, exceto os casos de pacientes submetidos a suplementação de probióticos que são diagnosticados com depressão e/ou ansiedade e fazem uso de medicação para tais doenças; 7) estudos que não avaliam os efeitos da suplementação dos probióticos, mas fazem associações da microbiota por meio de coleta de amostra fecal; 8) estudos em idiomas diferentes do inglês; e 9) estudos com a ingestão de probióticos por outros meios, como em alimentos específicos (exemplos: leite fermentado, queijos fermentados, dentre outros).

Primeiramente, foram excluídos os estudos irrelevantes a pesquisa por meio da leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, na segunda etapa da seleção, foram lidos na íntegra os estudos que não apresentaram clareza quanto à sua elegibilidade. Por fim, para fazer parte desta revisão sistemática, foram definidos os estudos que preencheram todos os critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada pela estratégia de busca no PubMed usando os termos: (“depression disorder” OR depression OR anxiety) AND (microbiota OR gut OR microbiome OR probiotic) geraram 1954 artigos. Após essa busca foi gerada uma planilha no formato de XLS no Excel, com as seguintes informações: título do artigo, resumo, linguagem, jornal, ano da publicação e autores. Em seguida iniciou-se uma seleção por títulos e resumos; nesta etapa foram excluídos 1759 artigos irrelevantes à pesquisa; 195 artigos foram inclusos para leitura na íntegra. Destes, selecionados sete artigos para composição da revisão e 188 excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão. O processo completo de seleção dos artigos pode ser observado na Figura 1.



conbracis



**IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE**

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

www.conbracis.com.br

Dos 195 selecionados para leitura na íntegra, através da leitura de título e resumo, foram excluídos 188. Destes, 70 estudos foram realizados em animais; 59 estudos são de revisão narrativa ou revisão sistemática; outros 19 avaliam a eficácia de probióticos na depressão ou função cerebral em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável, constipação, tumores intestinais ou HIV; 15 relataram intervenções com administração de outros componentes ou medicações; nove (9) abordam os efeitos de uma administração probiótica na conectividade funcional e estrutural do cérebro; no apetite em pacientes com depressão; na redução dos sintomas de depressão materna ou ansiedade na gravidez; na composição corporal; na neurocognição ou na imunidade; seis (6) estudos registram associações entre a composição e diversidade da microbiota intestinal em pacientes depressivos por meio de coleta de amostra fecal, portanto não avaliam os efeitos da suplementação de probióticos; quatro (4) estudos no idioma polonês, húngaro ou russo; quatro (4) avaliam o papel da microbiota em transtornos do sistema nervoso central, no transtorno obsessivo compulsivo e nas anormalidades psicológicas associadas com desordens do neurodesenvolvimento; ou a associação da ansiedade e depressão com as disfunções do trato intestinal; dois (2) são estudos piloto.

Na presente revisão sistemática o menor fator de impacto foi de 1.335 da Revista Clinical Nutrition do estudo de Kazemi et al. (2018). O maior fator de impacto foi do estudo de Kelly et al. (2016), com publicação na Brain Behavior and Immunity com fator de impacto da revista de 6.306. As informações a respeito dos fatores de impacto das revistas dos estudos elegíveis podem ser observados no Quadro 2.

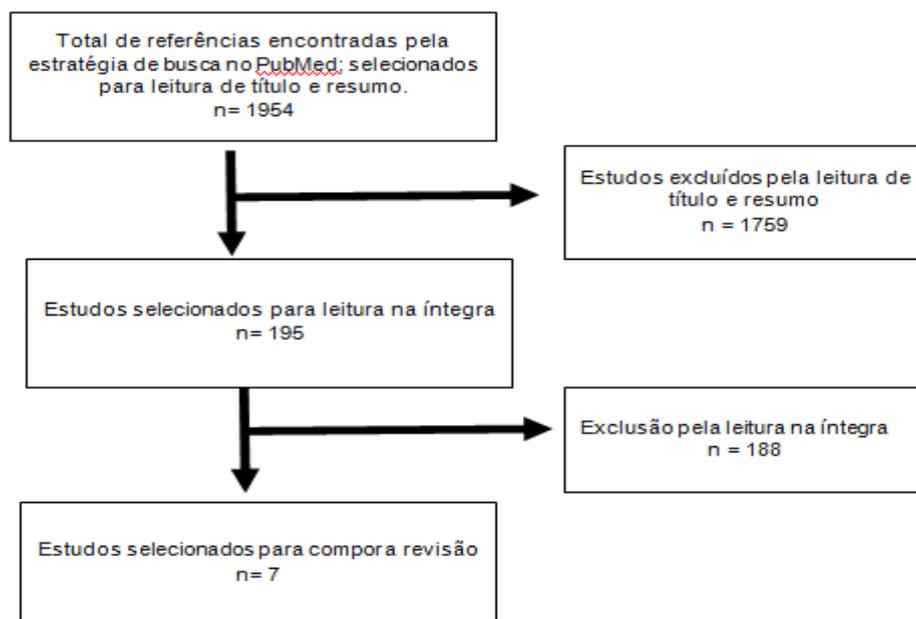


Figura 1 - Flow-chart dos procedimentos de seleção dos artigos

Quadro 2 – Fator de impacto das Revistas dos estudos.

Estudo	Revista	Fator de impacto
Messaoudi et al. (2010)	British Journal of Nutrition	3.657
Allen et al. (2016)	Translational Psychiatry	4.691
Kelly et al. (2016)	Brain, Behavior, and Immunity	6.306
Kazemi et al. (2018)	Clinical Nutrition	1.335
Chahwan et al. (2019)	Journal of Affective Disorders	3.786
Marrota et al. (2019)	Frontiers in Psychiatry	2.857
Tran et al. (2019)	Journal of Affective Disorders	3.786

Os estudos selecionados para composição da presente revisão sistemática, totalizaram (n=382) indivíduos, dos quais foram (n=165) homens e (n=217) mulheres participantes. A idade mínima encontrada nos estudos foi de 18 anos e a máxima 60 anos. A maioria dos estudos recrutou maior quantidade de mulheres, dois (2) estudos incluíram somente participantes homens e apenas um (1) estudo mostrou maior quantidade de homens recrutados. Cinco (5) estudos foram com participantes saudáveis e em dois (2) estudos participaram indivíduos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior e/ou sintomas de depressão e ansiedade.

Os probióticos suplementados dos estudos incluídos na presente revisão variaram. Dois (2) estudos utilizaram apenas uma espécie de probiótico, um estudo com *L. rhamnosus* e outro com *Bifidobacterium longum* 1714; dois (2) estudos utilizaram duas espécies



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

associadas, estes dois estudos foram com a suplementação de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*, e os outros três (3) utilizaram multiespécies. Todos os sete (7) estudos utilizaram placebo para controle. A duração da intervenção dos estudos variou em 28 dias a 8 semanas. As doses suplementadas entre os estudos variaram. Dentre as formas de ingestão dos probióticos utilizados nos estudos pode-se citar a em forma de cápsula e sachet, nenhum estudo apresentou outra forma de ingestão dos probióticos.

Com relação aos achados três (3) estudos encontraram diferença significativa entre os grupos probióticos em relação aos placebos na redução dos sintomas depressivos, na ansiedade e estresse. Dentre os três artigos, Messaoudi et al. (2010), mostrou melhora dos sintomas de ansiedade no grupo probiótico em relação aos participantes do grupo placebo. Kazemi et al. (2018), também relataram uma diminuição significativa na pontuação total do Beck Depression Index (BDI) no grupo que recebeu probióticos, com uma redução média de -9,25 em comparação com -3,19 no grupo que recebeu placebo após 8 semanas de tratamento adicional ($p = 0,008$), ou seja, a suplementação probiótica resultou em melhora do estado depressivo. Allen et al. (2016), também mostrou que a produção de cortisol foi menor após a suplementação com o probiótico, comparado com o placebo, ou seja, este fato pode ser relacionado a diminuição do estresse relatado com a administração do psicobiótico.

No entanto, três (3) estudos mostraram não ter diferenças significativas entre o grupo probiótico e o placebo no estresse, depressão e ansiedade. Para Marrota et al. (2019), mesmo que tenha apresentado melhora significativa no humor com uma redução de depressão com a suplementação probiótica, não houve diferenças em relação ao placebo. Igualmente, Chahwan et al. (2019), em estudo triplo-cego, randomizado, controlado por placebo, mostraram efeitos positivos na redução dos sintomas depressivos, na ansiedade e estresse em ambos grupos; também relatou não possuir diferenças significativas entre a suplementação dos probióticos e o controle. Portanto, Kelly et al. (2016), em um estudo cross-over, randomizado, controlado por placebo, indicaram que não houve efeitos nas medidas de humor, ansiedade, estresse, e nem efeitos significativos no estresse no grupo probiótico comparado ao placebo.

Ainda, o estudo realizado por Tran et al. (2019), diferente dos outros seis (6) estudos, avaliou o efeito da quantidade e da dose, que identificou melhora da ansiedade nos grupos suplementados com probióticos, ressaltando que a quantidade de unidade formadora de colônia (UFC) foi mais eficaz do que a contagem de espécies no número de melhorias. Dos sete (7) estudos, os realizados por Chahwan et al. (2019) e Kazemi et al. (2018) foram



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696
www.conbracis.com.br

realizados em indivíduos clinicamente diagnosticados; portanto, além da suplementação de probióticos, faziam o uso de antidepressivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática sugere, com os resultados, que as evidências para a eficácia dos probióticos no alívio da ansiedade, depressão e estresse foram insuficientes para um consenso. No presente estudo, observou-se diferença entre os grupos probióticos em relação aos placebos na redução dos sintomas depressivos, na ansiedade e estresse; contudo, também se verificou, em outros estudos, o oposto, sem diferenças entre os grupos. A suplementação de probióticos pode ter resultados relativos e variáveis que influenciam no resultado, como a dosagem, período de acompanhamento, idade, sexo, a espécie, entre outros fatores. A realização de novas pesquisas de ensaios clínicos, em humanos, torna-se necessário para determinar a real eficácia dos probióticos nos sintomas de depressão, ansiedade e estresse, bem como quais estirpes podem apresentar maior, menor ou nenhuma eficácia. Exige-se um controle mais rígido dos estudos, tais como, entre outros, na amostra de participantes, cepas e suas dosagens, tempo de suplementação, escalas de avaliação utilizadas, a padronização dos participantes (diagnosticados ou saudáveis) e no uso de psicotrópicos dos indivíduos durante os testes.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, A. P. et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 11, p.1-7, 2016.
- BARRETT, E. et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. **Journal of Applied Microbiology**, v. 113, n. 2, p.411-417, 2012.
- BERCIK, P.; COLLINS, S. M.; VERDU, E. F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, n. 5, p.405-413, 2012.
- CARABOTTI, M. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2015.
- CHAHWAN, B. et al. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 317-326, 2019.



CHAKRAVARTY, S.; HERKENHAM, M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains cns inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 7, p.1788-1796, 16 fev. 2005.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p.701-712, 12 set. 2012.

DICKSVED, J. et al. *Lactobacillus Reuteri* maintains a functional mucosal barrier during dss treatment despite mucus layer dysfunction. **Public Library of Science (PLOS)**, v. 7, n. 9, p.1-8, 27 set. 2012.

EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. The gut-brain axis: the missing link in depression. **Clinical psychopharmacology and neuroscience**. v. 13, n. 3, p. 239-244, 2015.

FELTIS, B. A. et al. Clostridium difficile toxins may augment bacterial penetration of intestinal epithelium. **Archives Of Surgery**, v. 134, n. 11, p.1235-1242, 1 nov. 1999.

FERREIRA, R. C.; GONÇALVES, C. M.; MENDES, P. G. Depressão: do transtorno ao sintoma. **Psicologia. O Portal dos Psicólogos**, Minas Gerais, p.1-16, 16 nov. 2014.

FOOD INGREDIENTS BRASIL. Probióticos, prebióticos e simbióticos. **Revista Food Ingredients Brasil**. São Paulo, n. 17, p. 58-65, 2011.

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

FRAZER, A.; HENSLER, J. G. Serotonin involvement in physiological function and behavior. In: SIEGEL, G. J.; AGRANOFF, B. W.; ALBERS, R. W.; FISHER, S. K.; UHLER, M. D. (Eds.). **Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects**. 6.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27940/>. Acesso em: 18 set. 2019.

GAREAU, M.; SILVA, M.; PERDUE, M. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. **Current Molecular Medicine**, v. 8, n. 4, p.274-281, 1 jun. 2008.

GOEHLER, L. E. et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 19, n. 4, p.334-344, jul. 2005.

GUPTA, P. et al. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with crohn's disease? results of a preliminary, open-label study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 31, n. 4, p.453-457, out. 2000.

HECHT, G. et al. *Clostridium difficile* toxin a perturbs cytoskeletal structure and tight junction permeability of cultured human intestinal epithelial monolayers. **Journal of Clinical Investigation**, v. 82, n. 5, p.1516-1524, 1 nov. 1988.



HERMAN, A. Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders. **Psychiatria Polska**, v. 53, n. 2, p. 459-473, 2019.

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

KELLY, J. R. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 61, p. 50-59, 2017.

LANDEIRO, J. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental**. 2016. 81 f. tese (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas) Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica, Almada, Portugal, 2016.

LYTE, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. **Bioessays**, v. 33, n. 8, p.574-581, 6 jul. 2011.

LYTE, M. et al. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. **Physiology & Behavior**, v. 89, n. 3, p.350-357, 30 out. 2006.

MACFABE, D. F. et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 217, n. 1, p.47-54, fev., 2011.

MACFARLANE, S.; MACFARLANE, G. T. Regulation of short-chain fatty acid production. **Proceedings of The Nutrition Society**, v. 62, n. 1, p.67-72, fev., 2003.

MADSEN, K. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. **Gastroenterology**, v. 121, n. 3, p.580-591, set., 2001.

MESSAOUDI, M. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. **The British Journal of Nutrition**, v. 105, p. 755-764, 2010.

MESSAOUDI, M. et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. **Gut Microbes**, v. 2, n. 4, p.256-261, jul. 2011.

NAMKUNG, J.; KIM, H.; PARK, S. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis. **Molecules and Cells** v. 38 n.12, p. 1023 – 1028. dez. 2015.

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



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

www.conbracis.com.br

PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 12, p.743-754, 21 nov. 2012.

PEREZ-BURGOS, A. et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus Rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. **American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 304, n. 2, p.211-220, 15 jan. 2013.

QUIGLEY, E. M. Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts? **Current Opinion in Pharmacology**, v. 8, n. 6, p.704-708, dez. 2008.

ROCHA, L. P. **Benefícios dos probióticos à saúde humana**. 2011. 31f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição) – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, Ijuí, 2011.

THOMAS, R. H. et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, n. 1, p.1-18, 2 jul. 2012.

TRAN, N. et al. The gut-brain relationship: investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. **Journal of Affective Disorders**, v. 252, p. 271-277, 2019.

WANG, X et al. Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. **World Journal of Gastroenterology**, v. 8, n. 3, p.540-545, 2002.

YARANDI, S. S. et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 22, n. 2, p.201-212, 30 abr. 2016.

ZHOU, L.; FOSTER, J. A. Psychobiotics and the gut–brain axis: in the pursuit of happiness. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 715-723, 2015.