

# EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Professora orientadora: Camila Melo Araújo de  
Moura e Lima

Alunas: Maria Eduarda Ferreira Leite e  
Esther Assante Lampert

PROGRAMA DE  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA  
PIC/CEUB

**RELATÓRIOS DE PESQUISA**  
VOLUME 9 Nº 1- JAN/DEZ  
**•2023•**





**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB  
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**MARIA EDUARDA FERREIRA LEITE  
E ESTHER ASSANTE LAMPERT**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE  
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Camila Melo Araújo de Moura e Lima

**BRASÍLIA**

**2024**

## **DEDICATÓRIA**

Dedicamos esse projeto a todos aqueles que acreditam na importância da nutrição na saúde mental. Aos pesquisadores e profissionais da área que dedicam suas vidas a entender e tratar essas condições, e aos nossos familiares e amigos, que nos apoiaram durante toda esta jornada. Que este trabalho contribua para a busca de tratamentos mais eficazes e promova uma melhor qualidade de vida para todos que enfrentam este desafio.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de expressar nossos sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização deste projeto de pesquisa. Primeiramente, agradecemos uma à outra, por toda parceria, aprendizado e colaboração ao longo desse tempo. À nossa orientadora, Camila, cuja orientação e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Aos nossos familiares e amigos, nosso mais profundo reconhecimento pelo apoio emocional, incentivo e compreensão durante todo o processo. Agradecemos também às instituições que proporcionaram os recursos e o ambiente necessário para a condução desta pesquisa, bem como aos participantes do estudo, cuja contribuição foi essencial para o nosso projeto. À nossa colega de profissão, Marina de Carvalho Bueno, por todo o apoio e ensinamento em métodos de pesquisa. Por fim, nossa gratidão a todos os profissionais e pesquisadores, os quais trabalhos serviram de base e inspiração para este estudo.

*“A forma que comemos é a forma que vivemos, quando mudamos a forma de comer, mudamos a forma de viver”*

(Jan Chozen Bays)

## RESUMO

Considerando o aumento exponencial de transtornos do tipo depressivos e ansiosos nas últimas décadas, foi possível traçar uma conexão direta entre o cérebro e o intestino, na qual o desequilíbrio entre as espécies microbianas localizadas no intestino, denominada disbiose intestinal, pode influenciar na saúde mental. O presente estudo teve como objetivo apontar os mecanismos envolvidos na composição microbiana do trato gastrointestinal sob suplementação de probióticos e a influência de cepas específicas no bem estar psicológico, elucidando o papel dos profissionais nutricionistas na mudança de hábitos alimentares e prescrição adequada de psicobióticos. Assim, tratou-se de uma pesquisa transversal descritiva, em que foi realizada uma intervenção nutricional qualitativa de alimentos com compostos anti-inflamatórios e/ou moduladores da microbiota intestinal para dois grupos distintos, sendo um, associado à suplementação probiótica de cepa mista de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, visando mitigar os sintomas depressivos e ansiosos e comparar as duas intervenções, a partir da melhora na saúde intestinal. O presente estudo avaliou mulheres com o IMC médio de 25,21, selecionadas por possuírem algum grau de disbiose intestinal e pontuação elevada na Escala de Percepção de Estresse. Os resultados foram inconclusivos para a melhora de sintomas depressivos e ansiosos utilizando a suplementação. Foi concluído que a mudança na dieta, focada em alimentos benéficos para a saúde intestinal, associada a suplementação probiótica, pode melhorar sintomas ansiosos, depressivos e disbiose, mas que mais estudos acerca deste tema são indispensáveis. Sendo a atuação do nutricionista essencial para o sucesso do tratamento de indivíduos que possuem ansiedade e depressão.

**Palavras chaves:** Alimentação; Transtorno Depressivo; Transtornos de Ansiedade;

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	11
2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3.MÉTODO	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	31
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES	
ANEXOS	

## LISTAS DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Resultados dos dados de disbiose intestinal entre o grupo controle (C) e placebo (P)	26
<b>Tabela 2</b> – Comparação das médias e desvio padrão do grupo controle e placebo no teste de disbiose intestinal.	27
<b>Tabela 3</b> – Relação das médias, variância combinada, desvio padrão e valor t calculado	27
<b>Tabela 4</b> – Resultados dos dados de autopercepção de estresse entre o grupo controle e placebo	28
<b>Tabela 5</b> – Comparação das médias e desvio padrão do grupo controle e placebo na avaliação de estresse	29
<b>Tabela 6</b> – Relação das médias, variância combinada, desvio padrão e valor t calculado	29



## 1. INTRODUÇÃO

A conexão entre o intestino e o cérebro é considerada um fator importante no desenvolvimento de doenças mentais, como a depressão. O eixo de comunicação bidirecional entre o cérebro e a microbiota intestinal modula o comportamento emocional, a dor e a bioquímica do cérebro. As perturbações na microbiota intestinal, que favorecem a disbiose, são consideradas fator de risco para o transtorno depressivo. Dessa forma, a regulação dessa microbiota é um método de terapia e prevenção da depressão (Cryan; Dinan, 2012).

A depressão é uma doença psiquiátrica crônica que afeta a qualidade de vida dos indivíduos. No Brasil, a prevalência de depressão ao longo da vida é alta, com cerca de 15,5% em 2017. Os sintomas da depressão incluem aspectos emocionais, cognitivos, motivacionais e físicos. O diagnóstico precoce é importante para o tratamento e o acompanhamento contínuo do paciente é fundamental para evitar novos surtos depressivos (OMS, 2017).

A depressão é causada por um desequilíbrio nos neurotransmissores serotonina e noradrenalina, que são responsáveis pela comunicação química cerebral. Isso pode ocorrer por fatores genéticos, hereditários ou traumas fortes, mas não existe uma hipótese única que explique todos os aspectos da depressão (Rodrigues, 2000).

A microbiota intestinal é composta por uma variedade de bactérias benéficas e patogênicas, o desequilíbrio entre essas populações pode levar à disbiose intestinal, que pode ser causada por vários fatores, incluindo o uso indiscriminado de medicamentos, idade avançada, pH intestinal, disponibilidade de material fermentável e estado imunológico do hospedeiro (Rocha, 2015)

A disbiose pode ser diagnosticada através de relatos de constipação crônica, flatulência e distensão abdominal, culturas bacterianas fecais e exame clínico. O tratamento pode ser realizado por meio de alimentos com prebióticos e uso de probióticos de cepas específicas (Pereira; Ferraz, 2017). A dieta com prebióticos tem como objetivo modificar a composição do ecossistema intestinal, enquanto a com probiótico favorece a promoção da resistência gastrintestinal, estimulando o sistema imunológico (Moraes, et al., 2018)

Alimentos inflamatórios, como açúcares, farinha refinada, óleos e conservantes, podem afetar negativamente a saúde mental (Jacka et al., 2015). Uma dieta saudável, rica em vegetais, frutas, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, peixes e azeite, tem sido associada à redução dos sintomas de depressão. Além disso, minerais como magnésio e aminoácidos como triptofano também podem ajudar a prevenir a depressão. Compostos como flavonóides, fenóis, ácidos graxos, antocianinas e carotenóides encontrados em alimentos como mel, ervas, plantas medicinais, frutas e legumes têm efeitos anti-ansiedade e antidepressivos (Liaqat et al., 2022).

Probióticos como *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* e *Bifidobacterium* spp. têm sido utilizados no tratamento de distúrbios mentais, como depressão e ansiedade, devido à sua capacidade de modular a microbiota existente e melhorar os níveis de neurotransmissores e neuropeptídeos (Liaqat et al., 2022).

*Lactobacillus hervecticus* e *Bifidobacterium longum* mostraram propriedades ansiolíticas e antidepressivas, reduzindo os níveis de cortisol e estresse. Indicando que a suplementação de probióticos pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de distúrbios mentais, mas mais pesquisas são necessárias para entender completamente o mecanismo por trás dessa relação e identificar as cepas específicas mais eficazes (Santos et al., 2020).

Por consequência, o presente estudo teve por finalidade avaliar o efeito da suplementação de probióticos no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão em jovens adultos de uma universidade de Brasília. Ademais, o projeto analisou a influência da alimentação qualitativa equilibrada nos pacientes diagnosticados com os transtornos psíquicos e, dessa forma, reconheceu a importância do nutricionista no processo terapêutico dos pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

- Avaliar o efeito da suplementação de probióticos no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.

### **Objetivos secundários**

- Relacionar as causas e relações de microbiota intestinal com transtornos psíquicos.
- Demonstrar o efeito da suplementação de probióticos no tratamento de ansiedade e depressão
- Comprovar os efeitos da suplementação de probióticos no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.
- Correlacionar o eixo intestino-cérebro com a saúde mental.
- Analisar a influência da alimentação qualitativa nos pacientes diagnosticados com os transtornos psíquicos.
- Reconhecer a importância do nutricionista no processo terapêutico dos pacientes.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### *Disbiose Intestinal*

O sistema digestivo é o segundo maior sistema corporal, tendo um papel fundamental na proteção do organismo contra o meio ambiente. Isso se deve à presença da microbiota intestinal, que é um conjunto de microrganismos que vivem no interior do trato gastrointestinal. A parede intestinal é o habitat natural de bactérias benéficas e prejudiciais, e é crucial que haja um equilíbrio adequado entre essas populações para que o intestino funcione de forma ideal (Rocha, 2015).

A disbiose é uma condição em que ocorre um desequilíbrio no microbioma intestinal, com uma quantidade inadequada de bactérias benéficas e patogênicas, o que pode levar a uma maior vulnerabilidade do trato gastrointestinal. (Pereira; Ferraz, 2017). Ela pode ser ocasionada por uma variedade de fatores, incluindo o uso excessivo e inadequado de antibióticos, medicamentos anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, e laxantes; além do processo natural de envelhecimento do organismo, que aumenta a exposição a fatores ambientais adversos; o pH intestinal; a quantidade de material fermentável disponível; a condição imunológica do hospedeiro e a má absorção de nutrientes (Moraes, et al., 2018).

Além do mais, a diminuição da produção de ácido gástrico no estômago é um fator relevante na contribuição para o desequilíbrio da microbiota intestinal. Esse fato, em conjunto com uma atividade bacteriana excessiva de fermentação, pode levar a um crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado. Além disso, outros fatores relevantes na prática clínica incluem o uso abusivo de laxantes, a ingestão exagerada de alimentos crus, a exposição frequente a toxinas ambientais, a quantidade de material fermentável disponível e a condição imunológica do hospedeiro. (Paixão; Castro, 2016).

Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados pelos pacientes incluem flatulência, náuseas e vômitos, cólicas abdominais, diarreia, constipação, inchaço abdominal e desconforto, azia e dor abdominal. Esses sintomas podem ser indicativos de um desequilíbrio na microbiota intestinal, e justificam a realização de exames específicos para avaliar o estado da flora intestinal (Weiss, 2017).

O diagnóstico geralmente envolve a investigação dos sintomas relatados pelo paciente, tais como constipação crônica, flatulência e distensão abdominal, bem como de sintomas associados, como fadiga, depressão ou alterações de humor. Também podem ser solicitados exames de cultura bacteriana fecal e exame clínico para avaliar a presença de hipertimpanismo abdominal, ou seja, quando o conteúdo aéreo do aparelho gastrointestinal está aumentado e apresenta dor à palpação, especialmente no cólon descendente (Almeida et. al. 2009).

O tratamento da disbiose intestinal pode ser feito por duas formas, a dietética e por medicamentos (Almeida et. al. 2009). Por meio da dieta, é priorizado alimentos com prebióticos, ou seja, substâncias fermentáveis, não digeríveis, que promovem o desenvolvimento seletivo e ativam o metabolismo de bactérias benéficas no trato intestinal, visando modificar a composição do ecossistema intestinal. (Weiss, 2017).

Outra forma é pela administração probiótica de cepas específicas, que são responsáveis pela modulação e reestruturação da microbiota intestinal, favorecendo a promoção da resistência gastrintestinal, estimulando o sistema imunológico, melhorando a constipação intestinal e diarreias (Gagliardi et. al. 2018).

### *Transtornos depressivos*

Os transtornos depressivos fazem parte das patologias mais prevalentes na população em geral, causando impacto significativo na qualidade de vida e produtividade dos indivíduos acometidos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão, estando em torno de 15,5% da população. (Oms, 2022).

A depressão é um transtorno psiquiátrico crônico e recorrente que se manifesta por meio de alterações do humor, desmotivação e mudanças no comportamento adaptativo, ou seja, habilidades conceituais, sociais e práticas aprendidas e aplicadas pelas pessoas em suas atividades cotidianas. Ademais, a depressão pode ocasionar mudanças no apetite, no sono, na autoconfiança, no cansaço, na atenção, na libido, pensamentos indecisos, ideações suicidas e tentativas de suicídio. (Atkinson et al., 2002)

Essa condição apresenta quatro conjuntos de sintomas gerais, os sintomas emocionais (tristeza, falta de prazer), sintomas cognitivos (visão negativa de si mesmo,

desesperança, enfraquecimento da concentração e memória), sintomas motivacionais (passividade, falta de iniciativa e persistência) e sintomas físicos (mudança no apetite e sono, fadiga, aumento de dores e mal-estar nas atividades). Para o diagnóstico de depressão, o paciente deve apresentar todos esses sintomas, mas é essencial avaliar a duração e intensidade dos mesmos e a história médica do paciente, já que esses sintomas podem estar associados a outras condições (Atkinson et al., 2002).

A depressão pode ser desencadeada por um desequilíbrio nos neurotransmissores cerebrais, como a serotonina e a noradrenalina, que são responsáveis pela comunicação química no cérebro. Isso pode ser resultado de fatores endógenos ou exógenos, como traumas psicológicos ou predisposição genética. No entanto, ainda não existe uma hipótese única que explique todos os aspectos dos sintomas e sinais da depressão (Rodrigues, 2000).

Identificar a doença em seus estágios iniciais é fundamental para o sucesso do tratamento. No entanto, mesmo após a remissão dos sintomas, os pacientes apresentam um risco elevado de recorrência da depressão, tornando essencial o acompanhamento contínuo (Grubits; Guimarães, 2007).

#### *Disbiose intestinal e transtornos depressivos*

Estudos recentes têm destacado a importância da ligação direta entre o eixo intestino-cérebro no desenvolvimento de doenças mentais, especialmente no transtorno depressivo. Esta conexão é bidirecional e anormalidades na microbiota intestinal podem afetar o comportamento e o cérebro. A disbiose, é considerada um fator de risco para a depressão. Portanto, a regulação da microbiota intestinal é uma medida importante de terapia e prevenção da depressão. (Cryan; Dinan, 2012).

A microbiota intestinal tem atuação na modulação de comportamentos e processos cerebrais, comportamento emocional, modulação da dor e bioquímica do cérebro. Assim, o intestino associado ao SNE, à comunidade de microrganismos e aos seus metabólitos apresentam a capacidade de modular o sistema nervoso central (Liang, 2018).

O eixo de comunicação bidirecional é regulado nos níveis neural, hormonal e imunológico, podendo acontecer de forma indireta ou direta. De fato, ocorre uma sinalização para a comunicação bacteriana entre si, onde conseqüentemente as células

hospedeiras também são influenciadas, principalmente células enteroendócrinas, células imunes e terminações nervosas no intestino (Forsythe, et al. 2013). Na parede intestinal, entre a microbiota e o lúmen do hospedeiro, existe uma rede de células especializadas (Células Intersticiais de Cajal), que o cérebro modula por meio dos ramos do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo (SNA).

A microbiota intestinal está em comunicação constante de forma bidirecional com essa rede de células, através das vias de sinalização microbiana, sendo que essa comunicação pode ser modulada em resposta a perturbações da microbiota ou do cérebro. Dessa forma, é transmitido de volta ao cérebro diversos metabólitos, citocinas e moléculas de sinalização microbiana (Mayer, et al., 2016).

O predomínio de microrganismos patogênicos, devido ao desequilíbrio da flora intestinal, aumenta a liberação de toxinas, a inflamação e a permeabilidade do epitélio intestinal, o que ativa o sistema nervoso parassimpático e os neurônios aferentes da medula espinhal, os quais são responsáveis por modular o SNC e o SNE, regulando as características epiteliais intestinais (Landeiro, 2016).

O intestino em desequilíbrio, pode afetar a neuroquímica do cérebro e aumentar a vulnerabilidade a transtornos mentais, como ansiedade e depressão, devido à interferência na produção de citocinas inflamatórias e ao aumento da permeabilidade intestinal (Jonge, 2013). Isso pode permitir a entrada de toxinas, bactérias e outras moléculas que desencadeiam uma inflamação exacerbada, podendo levar a várias doenças.

### *Nutrição e transtornos depressivos*

A alimentação saudável desempenha um papel importante na saúde mental das pessoas, podendo prevenir e possibilitar uma ação terapêutica nesses indivíduos. Os estados de ansiedade e depressão podem estar relacionados a uma dieta inflamatória, ou seja, alimentos ricos em açúcares, farinhas refinadas, óleos e conservantes podem influenciar diretamente na saúde mental do indivíduo. (Jacka et al., 2015)

Há estudos que comprovam a eficácia dos ácidos graxos como o ômega 3, que em equilíbrio com ômega 6, desempenha uma ação anti-inflamatória para a melhora do quadro de depressão (Stahl et al., 2014). Ademais, existem alguns minerais que são eficazes na prevenção da doença, como o Magnésio, que está envolvido na função de

uma variedade de neurotransmissores, hormônios e membrana neuronal e a sua ingestão está associada a menores níveis de marcadores de inflamação (Serefko et al., 2013).

Baixos níveis de serotonina cerebral podem contribuir para aumentar a ansiedade e depressão. O triptofano, precursor da serotonina, é um aminoácido essencial adquirido por meio da alimentação, encontrado em alimentos como leite, ovos, banana e chocolate. Além disso, um estudo de coorte Massana et al. (2019) analisou o padrão dietético de idosos por e foi relacionado que a dieta composta de gorduras saturadas e açúcar de adição apresentou maior nível de ansiedade nos participantes (Júnior, 2021; Massana et al., 2019).

Outro estudo evidenciou que a adesão a uma alimentação de alta qualidade foi relacionada à reduzidos riscos de sintomas depressivos. Foram encontradas associações na composição da dieta a baixos índices inflamatórios, bem como com a ingestão de peixes e vegetais a uma menor incidência desses sintomas (Molendijk et al., 2018).

Na metanálise de 21 estudos, Li et al. (2017), verificaram também que o padrão alimentar saudável, composto por uma elevada ingestão de alimentos in natura, laticínios de baixa quantidade de gordura, peixes, azeite e baixa ingestão de carne animal, pode reduzir o risco de depressão quando comparados a uma alimentação do estilo ocidental. Isso pode ser explicado pelo alto conteúdo de vitaminas antioxidantes, folato (B9) e ômega 3, presentes nesses alimentos, que aumentaram a concentração das monoaminas.

De acordo com o estudo de Liaqat et al. (2022), compostos alimentares como flavonóides, fenóis, ácidos graxos, antocianina, carotenóides e outros presentes em alimentos como mel, ervas e plantas medicinais, podem modular o eixo intestino-cérebro e ter efeitos ansiolíticos, antidepressivos e/ou ação anti disbiose. Os flavonóides incluem apigenina, hesperidina, naringenina e quercetina, encontrados em alimentos como salsa, laranja, toranja, limão, aveia, maçã, pêra, cereja, cebola, entre outros. Os fenóis incluem ácido clorogênico, ácido elágico, EGCG, resveratrol, timol e são encontrados em alimentos como grãos de café, framboesas, uvas, romã, chá verde, uvas escuras, oleaginosas e tomilho. Os ácidos graxos incluem limoneno, Ômega-3 e ácido oleanólico, encontrados em frutas cítricas, óleos vegetais, oleaginosas, azeite de



oliva, uvas passas, entre outros. A antocianina cianidina-3-glucósido é encontrada em couve-flor roxa e mirtilos, e o carotenóide licopeno é encontrado em frutos como a melancia e o tomate. Alimentos como coco e canela também podem aumentar a expressão de BDNF-TrkB e a comunicação intestino-cérebro. (Liaqat, et al., 2022).

Estudos têm demonstrado que a qualidade da dieta pode modular sintomas da ansiedade e da depressão. Por isso, é recomendado seguir um padrão alimentar saudável, incluindo o consumo de vegetais, frutas, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, peixes e azeite, para melhorar tanto os sintomas quanto os marcadores inflamatórios associados a esses transtornos.

#### *Evidências no uso de probióticos para o tratamento de ansiedade e depressão*

Sabe-se que a microbiota intestinal é um ecossistema de microrganismos que têm relação direta com a manutenção da homeostase no corpo humano. A sua composição, apesar de ser distinta em cada indivíduo, apresenta alguns padrões de comportamento de desequilíbrio em controles depressivos ou ansiosos (Jach et al., 2023). Este estudo utilizou do rastreamento de colônias presentes no intestino de camundongos e humanos em estado de estresse crônico para perceber possíveis alterações em resposta à condição. Alguns dos resultados em humanos foram a diminuição de Bacteriaceae *Bacteroides*; Prevotella *Paraprevotella*; Ruminococcaceae *Ruminococcus*, Clostridiaceae *Faecalibacterium* e o aumento de Enterobacteriaceae; Coriobacteriaceae *Eggerthella*, Lachnospiraceae *Anaerofilium*, Lachnospiraceae *Blautia*, Thermoanaerobacteraceae *Gelria*. Ao perceber estas alterações é possível traçar perfis de cepas a serem utilizadas como alternativa terapêutica no tratamento de distúrbios mentais.

Outro estudo mostra que as bactérias mais utilizadas para este fim são *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium spp* (Viana, Rodrigues, 2022). Estas bactérias têm relação com a síntese de neurotransmissores e de neuropeptídeos, que agem nas sinapses químicas e na comunicação neuronal, e por isso apresentando melhora nos sintomas característicos da depressão e ansiedade por melhorar os níveis de corticosterona e noradrenalina, agindo também na função de sintetizar a serotonina.

A ação dos probióticos se dá modulando a microbiota já existente a partir da suplementação de espécies benéficas. Outros estudos utilizam a formulação probiótica contendo *Lactobacillus hervecticus* e *Bifidobacterium longum*, e os resultados foram: diminuição de cortisol e redução dos níveis de estresse, sugerindo propriedades ansiolíticas e antidepressivas (Santos, Welter, 2020; Kazemi et al., 2018).

#### *Espécies utilizadas*

As espécies probióticas contidas nas referências que apresentaram efeitos positivos na melhora de sintomas depressivos e ansiosos foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum*. Sendo as mais usadas nos estudos e todas foram capazes de melhorar pontuações relacionadas à depressão ou sintomas depressivos e cognitivos relacionados. *Lactobacillus* é um gênero de bactérias gram-positivas e anaeróbicas facultativas, em forma de bastonetes *Bifidobacterium* é um gênero de bactérias anaeróbicas pertencentes ao filo Actinobacteria, da classe Actinobacteria, ordem das Bifidobacteriales (Moraes et al., 2019; Ballan et al., 2020; Liaqat, et al., 2022; Viana et al., 2022; Silva et al., 2022; Socala et al., 2021; Jarbrink-Sehgal, Andreasson, 2020).

#### *Possíveis mecanismos envolvidos*

Probióticos e alimentos naturais têm sido estudados como possíveis tratamentos e prevenções para distúrbios neuropsíquicos, com resultados promissores. Várias teorias têm sido propostas com possível relação entre si, para explicar a relação entre o intestino e o cérebro em transtornos depressivos e ansiosos, como a monoaminérgica (diminuição dos níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina); sistema glutamatérgico (aumento das concentrações de glutamato e diminuição do GABA); imunológico (inflamação, aumento das citocinas pró inflamatórias e diminuição das citocinas anti-inflamatórias); eixo Hipotalâmica-Pituitária-Adrenal, HPA, (aumento do cortisol, diminuição dos receptores glicocorticóides e aumento do volume da glândula adrenal) e, por fim, por alterações do meio neurotrófico (diminuição das neurotrofinas: BDNF/TrkB e NGF). Considerando estas teorias, há também a

possibilidade de uma combinação entre elas como causa do desenvolvimento das psicopatologias citadas (Souzedo et al., 2020; Mlyniec, 2015).

Sabe-se que as monoaminas exercem papel fisiológico importante, permitindo o cumprimento de funções básicas do dia a dia e mantendo a saúde mental equilibrada, quando em níveis adequados. A serotonina, “hormônio da felicidade”, é sintetizada no intestino a partir do triptofano e está associada com as sensações de bem-estar e satisfação, também com a regulação do sono e humor, sendo assim, em níveis diminuídos, o indivíduo pode apresentar sintomas depressivos e ansiosos. A dopamina é sintetizada a partir da tirosina e exerce funções de satisfação, regulação do humor, compensatórias, cognitivas e em caso de diminuição da sua concentração, pode levar a manifestação de comportamentos ansiosos e depressivos. A noradrenalina exerce a função de colocar o corpo em estado de alerta: aumenta a frequência cardíaca e respiratória, dilata as pupilas e aumenta a pressão arterial. Quando elevada, pode estar associada com o surgimento de comportamentos do tipo ansioso e quando a níveis inferiores, pode estar associada com o desenvolvimento de comportamentos depressivos (Júnior et al., 2021).

Em relação às vias glutamatérgicas, a ligação dos neurotransmissores Glutamato e GABA apresentam conexão direta com o surgimento de transtornos neuropsíquicos (Mathew, et al., 2005). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e se liga a variados receptores-canais iônicos e receptores metabotrópicos. Sua liberação leva ao início do ciclo da glutamina e ao final deste ciclo, nos neurônios, a glutamina é convertida em glutamato e GABA. A homeostase cerebral depende de níveis equilibrados destes neurotransmissores, pela regulação da liberação de glutamato ou pelo potencial inibitório apresentado pelo GABA. O aumento dos níveis séricos de glutamato e diminuição do GABA estão relacionados ao desenvolvimento da depressão (Carobrez, 2003).

O sistema imune interfere na comunicação cérebro-intestino por meio da interação das células-imune com os microrganismos da mucosa do trato gastrointestinal mediada pelo nervo vago e pela corrente sanguínea. O mecanismo que liga o sistema imune com sintomas depressivos é o aumento de citocinas pró-inflamatórias e TNF-alfa (necrose) e a diminuição de citocinas anti-inflamatórias e TGF-beta (crescimento). Resumindo, a disbiose, aumentada pela permeabilidade do

lúmen, leva à resposta inflamatória por meio do aumento de citocinas pró-inflamatórias e diminuição das anti-inflamatórias, que através do nervo vago ou da corrente sanguínea comunica ao sistema nervoso, gerando uma neuroinflamação, o que leva ao prejuízo à neuroplasticidade do SNC, levando à depressão (Santos, Welter, 2022).

O eixo HPA é um mediador da resposta ao estresse que está relacionado ao desenvolvimento de neuropatologias. O aumento do cortisol, conhecido como o "hormônio do estresse", pode levar a um aumento da permeabilidade intestinal e à disbiose, que por sua vez, está relacionada a mudanças no comportamento, como humor depressivo e ansioso (Santos, Welter, 2022).

Por fim, a desregulação das neurotrofinas BDNF-TrkB (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro ligado ao receptor Tropomiosina quinase B) e NGF (Fator de Crescimento Neural). A diminuição dessas pode interferir na plasticidade neuronal, crescimento, sobrevivência e desenvolvimento neuronal, além da memória de longo prazo. Esses neurotransmissores têm grande expressão no hipocampo, córtex e amígdala, áreas relacionadas à resposta de estímulos externos, expressão hormonal e formação da memória. A ligação do BDNF maduro ao seu receptor promove a sobrevivência neuronal no cérebro adulto. A teoria que relaciona o BDNF e outras neurotrofinas com a depressão é baseada na observação da concentração sérica em pacientes depressivos tratados com antidepressivos medicamentosos (Liaqat, et al., 2022).

### 3. MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética sob o parecer: 6.782.777, sendo caracterizado por um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Os sujeitos foram divididos em dois grupos distintos: em um deles (grupo experimental), os indivíduos receberam o plano alimentar e a suplementação do probiótico, enquanto o outro grupo (grupo controle) recebeu o plano alimentar e o placebo. A pesquisa, incluindo triagem, recrutamento e o período experimental, foi realizada de março de 2024 a junho de 2024.

A pesquisa foi realizada em três etapas: chamamento público, seleção dos participantes e intervenção com duração de 4 semanas, seguindo a metodologia proposta por Romijn *et al.* (2017), com adaptações.

#### *Participantes e seleção*

##### *Recrutamento dos participantes*

Os participantes foram recrutados por meio de chamamento público com divulgação do link de acesso ao formulário online com os dados da pesquisa e a seleção inicial em redes sociais, grupos de *Whatsapp*, e-mails e cartazes fixados nas dependências de ambos os campus (Asa Norte e Taguatinga) do Centro Universitário de Brasília (CEUB).

##### *Critérios de elegibilidade*

O primeiro passo para a seleção dos sujeitos da pesquisa foi o consentimento do termo Termo de Consentimento Livre Virtual apresentado antes da inscrição no formulário online, no qual foi explicado brevemente o objetivo da pesquisa, os benefícios e riscos da intervenção e contato da equipe pesquisadora caso fossem enquadrados nos critério de elegibilidade.

Todos aqueles que se autodeclararam ansiosos ou deprimidos, com ou sem confirmação por meio de diagnóstico médico, puderam participar da seleção inicial, desde que fossem adultos (idades entre 18 e 50 anos) de ambos os sexos, aqueles que

obtiveram pontuação maior ou igual a 16 pontos no Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva (QIDS-SR16), que estava no formato de formulário pela plataforma Google Forms, seguiram para segunda etapa da pesquisa.

Foram excluídos da pesquisa, sujeitos que apresentavam história de doenças renais, hepáticas, cardiovasculares ou respiratórias; gravidez e lactação; ingestão regular de probióticos durante os últimos 2 meses antes do recrutamento para o estudo; ingestão de suplementos antioxidantes ou ômega 3 menos de 6 semanas antes do início do estudo; ingestão de álcool; fumar cigarros (mais de 5 nos últimos 6 meses) ou tabaco (cachimbo ou narguilé pelo menos uma vez no último mês); qualquer vício aos opiáceos; história de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral; seguindo um específico dieta; participação em outro estudo nos últimos dois meses; qualquer mudança significativa na dieta e estilo de vida; qualquer alteração na droga regime; doenças inflamatórias que duraram mais de um semana durante o estudo; ingestão de antibióticos durante o estudo.

### *Intervenção*

Antes do início da consulta, foi entregue aos participantes o Termo de Consentimento Livre, que continham todas as informações relevantes, os potenciais riscos e os benefícios do projeto

Aqueles que preencheram todos os critérios de inclusão e exclusão foram convidados, com data e hora agendados, a comparecerem a uma sala reservada no LABOCIEN. Os contatos com os participantes foram individualizados, garantindo o sigilo durante o atendimento. O LABOCIEN forneceu salas equipadas com balança, estadiômetro e computadores, seguindo um protocolo de experimento previamente avaliado, para facilitar o contato adequado com os participantes selecionados da pesquisa.

No primeiro momento de acolhimento, os sujeitos responderam ao questionário autoaplicável da Escala de Estresse Percebido- EPS-10, de acordo com a metodologia proposta por Reis et al. (2010), sendo o este o critério para avaliar o efeito da suplementação do probiótico após as 4 semanas de uso contínuo e diário, de acordo com a prescrição e recomendação de uso.

Foram coletadas, em seguida, as informações de peso e estatura para definição do Índice de massa corporal (IMC), visto que estes fatores poderiam influenciar a intervenção aplicada. Os sujeitos foram avaliados, também, quanto a um possível quadro de disbiose intestinal utilizando o Questionário de Hipersensibilidade Intestinal (ANEXO 3) de acordo com o proposto por Lipsky (2020) que apresenta 15 questões que devem ser respondidas de acordo com pontuação de 0 (sintoma ausente ou raramente presente) a 3 (sintoma severo/muito frequente). Em seguida, a disbiose é diagnosticada de acordo com o total de pontos, no qual até 5 pontos sem risco de hipersensibilidade, de 6 a 10 pontos possível risco de hipersensibilidade, 11 a 19 pontos hipersensibilidade moderada, acima de 20 pontos hipersensibilidade “grave”.

Os grupos experimentais e placebo foram definidos de forma aleatória. Assim, partir dessas avaliações, o grupo experimental recebeu um plano alimentar qualitativo que incluiu alimentos associados ao tratamento de ansiedade e depressão, além do suplemento probiótico *Lactobacillus helveticus* (R0052) 1,5 bilhões de UFC e *Bifidobacterium longum* (R0175) 1,5 bilhões de UFC, aviados em 30 doses em cápsulas para ser consumido 1 vez ao dia. E o grupo controle recebeu o plano alimentar e um placebo que era composto de ácido málico (75mg) e Polidextrose (75mg), aviados em 30 doses em cápsulas, ambas substâncias que não influenciavam na microbiota intestinal e não apresentavam riscos de consumo na dose estabelecida para o estudo.

Os participantes foram instruídos a seguir o plano e a tomar o probiótico ou o placebo por quatro semanas. Após esse período, os dois questionários foram reaplicados para uma nova avaliação de sinais e sintomas, seguindo os mesmo passos do primeiro contato.

A partir disso, o grupo experimental recebeu um plano alimentar qualitativo composto de alimentos que apresentam relação com melhora subjetiva de sintomas de ansiedade e depressão e o suplemento com o probiótico, *Lactobacillus helveticus* (R0052) e *Bifidobacterium longum* (R0175) com quantidades definidas após estudos na literatura científica. O grupo controle recebeu apenas o plano alimentar e o placebo. Os participantes foram orientados a seguir o plano e o uso do probiótico ou placebo por 4 semanas. Após este período os dois questionários foram reaplicados para nova avaliação de sinais e sintomas.

Para finalizar o estudo, foi enviado por email para cada participante o contato da clínica escola de psicologia e nutrição (CENFOR e CAC) para sugerir o acompanhamento no local.

#### *Análises estatísticas*

Para analisar os dados coletados antes e após a intervenção, foi utilizado o programa *Epi Info versão 7.2.6.0*, sendo apresentados por meio de tabelas e gráficos. A primeira etapa da análise consistiu em gerar estatísticas descritivas para descrever as características básicas dos dados, incluindo médias, medianas e desvios padrão. Em seguida, foram realizados testes de hipóteses adequadas, como o teste t de Student para comparações entre dois grupos.



#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

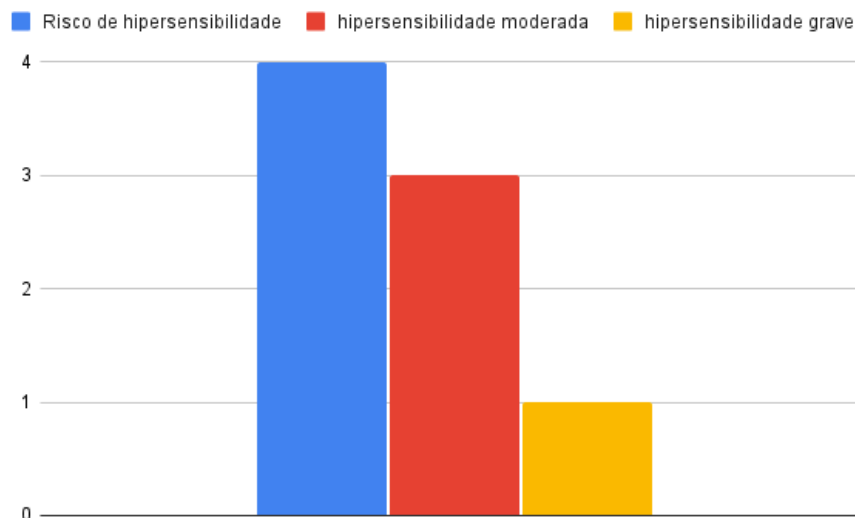
A pesquisa teve a participação inicial de 8 indivíduos, sendo 100% (n=8) do sexo feminino. Entre esses participantes, 87,5% (n=7) eram estudantes da área da saúde, enquanto 12,5% (n=1) eram estudantes da área de Tecnologia da Informação (TI). Em relação ao estado nutricional, foi obtido uma média de IMC de 25,21 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) entre as participantes.

Em relação a suplementação dos probióticos, as participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos de controle e placebo, sendo que 50% (n=4) recebeu o probiótico composto pela cepa *Lactobacillus helveticus* (R 0052) 1,5 bilhões de UFC e *Bifidobacterium longum* (R 0175) 1,5 bilhões de UFC e 50% (n=4) recebeu o placebo composto por ácido málico (75mg) e polidextrose (75mg).

Referente a alimentação, cada participante recebeu um plano alimentar calculado por fórmula de bolso com base nos dados fornecidos de peso, altura e IMC. No total, 62,5% (n=5) das participantes receberam o plano alimentar de 1800 kcal, 25% (n=2) de 1500 kcal e 12,5% (n=1) de 2000 kcal.

Durante o tempo de pesquisa, ocorreram duas desistências das participantes, sendo assim o número total de participantes para avaliar foi de 6 pessoas, sendo 50% (n=3) grupo controle e 50% (n=3) placebo.

Ao se tratar da avaliação da disbiose intestinal, todas as participantes apresentaram pontuação maior que 5, sendo 50% (n=4) com possível risco de hipersensibilidade (entre 6 a 10 pontos), 37,5% (n=3) com hipersensibilidade moderada (entre 11 a 19 pontos) e 12,5% (n=1) com hipersensibilidade “grave” (acima de 20 pontos).



**Gráfico 1:** Resultados dos dados de hipersensibilidade intestinal. Brasília - DF

A partir dos resultados obtidos no primeiro contato com os participantes e o retorno pós intervenção, é possível avaliar melhora na pontuação em ambas escalas aplicadas para os dois grupos distintos. Considerando a alteração na qualidade alimentar sugerida ao início da intervenção como o ponto em comum entre o grupo placebo e o controle, pode-se afirmar que um padrão alimentar saudável e rico em micronutrientes está associado ao bom funcionamento do eixo intestino-cérebro, como mostrado a partir da melhora da disbiose e do estresse auto percebido.

Os valores médios para o questionário de hipersensibilidade alimentar, antes e após a intervenção para os grupos controle e placebo, podem ser visualizados na Tabela 1.

	Controle			Placebo	
	Antes da intervenção	Após intervenção		Antes da intervenção	Após intervenção
C01	7	2	P01	15	5
C02	8	2	P02	8	7
C03	14	10	P03	15	17
<b>Média</b>	<b>10</b>	<b>5</b>		<b>13</b>	<b>10</b>

**Tabela 1:** Resultados dos dados de disbiose intestinal entre o grupo controle ( C ) e placebo ( P ). Brasília-DF

Ao comparar o grupo controle antes e depois, obteve-se uma melhora relevante, pois o valor  $t$  calculado é 8.66, que é maior que 4.303, indicando uma diferença significativa. Entretanto, no grupo placebo o valor  $t$  calculado é 0.85, que é menor que 4.303, indicando que não há uma diferença significativa na disbiose intestinal (Tabela 2).

Grupo	Média (após)	Desvio Padrão (após)
Controle (n=3)	4.67	4.62
Placebo (n=3)	9.67	6.46

**Tabela 2** : Comparação das médias e desvio padrão do grupo controle e placebo no teste de disbiose intestinal.

Percebe-se que, embora a disbiose intestinal tenha sido controlada no grupo controle, a comparação com o grupo placebo não apresentou relevância estatística, devido aos valores baixos de  $t$  e da média (Tabela 3). Esse resultado pode ser explicado pelo fato de a suplementação ter durado apenas 30 dias. Para uma avaliação mais precisa, recomenda-se um período de suplementação mais prolongado.

Cálculo	Resultado
Diferença entre as médias	-5
Variância Combinada	21.01
Desvio Padrão Combinado	4.58
Valor $t$ Calculado	-1.09
Significância	Não significativo

**Tabela 3**: Relação das médias, variância combinada, desvio padrão e valor  $t$  calculado.

Na análise da disbiose intestinal, percebeu-se uma melhora em ambos os grupos estudados. No entanto, no grupo de controle, houve uma queda significativa de 5 pontos na média final, resultando em 5 pontos e eliminando o risco de hipersensibilidade intestinal. Já no grupo placebo, a queda foi de 3 pontos, deixando o grupo com 10 pontos, ainda apresentando risco de hipersensibilidade intestinal.

Desse modo, esse resultado colabora com o autor Gagliardi et. al. (2018), o qual afirma que a suplementação de probióticos é uma forma de tratar a disbiose intestinal, contribuindo para o fortalecimento da resistência gastrintestinal, ativando o sistema imunológico, aliviando a constipação intestinal e reduzindo diarreias.

Além disso, esses dados mais satisfatórios no grupo de controle, podem ser associados a junção da suplementação de probióticos de cepas específicas e uma alimentação adequada, o que corrobora o autor Almeida et. al. (2009), que estuda o tratamento da disbiose intestinal por duas formas, a dietética e por medicamentos (probióticos).

Nesse contexto, torna-se essencial o acompanhamento nutricional juntamente da equipe multidisciplinar, visto que o nutricionista é o único profissional capacitado para prescrever dietas (Conselho Federal de Nutrição, 2017).

Acerca da avaliação da Escala de Estresse Percebido - EPS-10, no primeiro momento, obteve-se a média de 28,87 pontos entre as participantes, sendo um número considerável, visto que a pontuação máxima é de 40 pontos.

Em relação à escala de percepção de estresse, foi realizada uma média de pontuação nos dois grupos antes e depois da intervenção, onde o grupo controle, no primeiro momento, obteve-se uma média de 26 pontos e 22 pontos depois. Já o grupo placebo, uma média de 31 pontos antes e 23 pontos após (Tabela 4).

	Controle			Placebo	
	Antes da intervenção	Após intervenção		Antes da intervenção	Após intervenção
C01	26	22	P01	24	15
C02	28	20	P02	36	22
C03	25	26	P03	33	33
<b>Média</b>	<b>26</b>	<b>22</b>		<b>31</b>	<b>23</b>

**Tabela 4:** Resultados dos dados de autopercepção de estresse entre o grupo controle e placebo. Brasília - DF

Grupo	Média (após)	Desvio Padrão (após)
Controle (n=3)	22.67	2.50
Placebo (n=3)	23.34	7.40

**Tabela 5:** Comparação das médias e desvio padrão do grupo controle e placebo avaliação de estresse.

Isso pode sugerir que a intervenção placebo tem efeitos mais variáveis sobre os níveis de estresse, com alguns indivíduos apresentando níveis de estresse muito elevados e outros permanecendo relativamente estáveis.

Constata-se, a partir dos resultados, que nenhum dos grupos avaliados obtiveram relevância estatística, tanto individualmente como a nível de comparação entre eles, considerando o valor  $t$  calculado = -1.54 (Tabela 6).

Cálculo	Resultado
Diferença entre as médias	-4
Variância Combinada	30.56
Desvio Padrão Combinado	5.53
Valor $t$ Calculado	-1.54
Significância	Não significativo

**Tabela 6:** Relação das médias, variância combinada, desvio padrão e valor  $t$  calculado.

Observa-se um efeito mais significativo no grupo placebo, validando o estudo de Molendijk et al. (2018), que relaciona a adesão a uma alimentação de alta qualidade à redução dos riscos de sintomas depressivos e ansiosos. No grupo de controle, esperava-se um resultado mais considerável, visto que os estudos de Santos e Welter (2020) e Kazemi et al. (2018), associam a suplementação probiótica à diminuição dos níveis de cortisol e à redução do estresse, sugerindo propriedades ansiolíticas e antidepressivas.

Deve-se salientar que os pacientes que tiveram pontuações mais altas na escala de estresse, foram alocados aleatoriamente no grupo placebo. Esse fator, dentre outras hipóteses, pode ter contribuído para a redução mais acentuada da média no grupo placebo em comparação com o grupo controle.

Apesar disso, a melhora do estresse percebido possui uma relação indireta com o controle da disbiose intestinal, uma vez que melhorando a qualidade da microbiota, a síntese de neurotransmissores e a comunicação do eixo intestino-cérebro são facilitadas. Mostrando que pode ter um efeito positivo a longo prazo nos sintomas depressivos e ansiosos (Paixão; Castro, 2016).

De acordo com Liang (2018), a microbiota intestinal tem atuação na modulação de comportamentos e processos cerebrais, comportamento emocional, modulação da dor e bioquímica do cérebro, sendo um contribuinte para o bem-estar mental. Dessa forma, a suplementação de probióticos por um tempo maior contribui para o controle da disbiose intestinal, resultando na melhora dos sintomas ansiosos e depressivos.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base na presente amostra, é possível relacionar melhora nos sintomas ansiosos e depressivos bem como na disbiose a partir da alteração do padrão alimentar, incluindo alimentos com efeito positivo para a saúde intestinal. Já que ambos os grupos receberam o plano alimentar qualitativo obtiveram resultados positivos, vale ressaltar que uma dieta composta por grãos integrais, vitaminas, minerais e fibras pode ser determinante para o sucesso da intervenção.

Também deve ser enfatizada a relevância do profissional nutricionista para o tratamento de questões envolvendo a qualidade do estado de saúde mental e física ao considerar atribuição exclusiva do nutricionista a elaboração de planos alimentares individualizados e de acordo com as especificidades de cada quadro clínico.

Apesar da relação positiva dos grupos com os planos alimentares indicados, o presente estudo contou com oito participantes iniciais e duas desistências durante os

30 dias do tempo de intervenção, obtendo coleta de dados finais de apenas seis indivíduos. Sendo necessário reconhecer que foi uma amostra pequena e com tempo inferior ao usual (três meses) utilizando probióticos.

Sendo este um tema prevalente e de grande importância, é fundamental que a pesquisa acerca de tratamentos alternativos ao farmacológico para transtornos de ansiedade e depressão tenha continuidade contando com números maiores de participantes e maior diversidade do público alvo. Recomenda-se o uso de ferramentas de avaliação do estado de saúde mental embasadas pela psicologia, visto que formulários autoaplicados podem ser enviesados.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA LB, MARINHO CB, SOUZA CS, CHEIB VBP. Disbiose intestinal. *Rev Bras Nutr Clin*. 2009;24(1):58-65.
- ATKINSON, L. R.; et al. *Introdução à Psicologia de Hilgard*. Tradução Bueno, D.; 13. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 562-563.
- BALLAN, R., Battistini, C., Xavier-Santos, D., & Saad, S. M. I. (2020). Interactions of probiotics and prebiotics with the gut microbiota. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 171, 265-300.
- CAROBREZ, A. de P.. (2003). Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 25, 52–58. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000600012>
- 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, 2012.
- FORSYTHE, P. et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiology*, v. 28, n. 1, p. 69-87, 2013.
- GAGLIARDI A, TOTINO V, CACCIOTTI F, IEBBA V, NERONI B, BONFIGLIO G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8). pii: E1679.
- GRUBITS, S.; GUIMARÃES, M. A. L. *Psicologia da saúde. Especificidades e diálogo interdisciplinar*. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p.145-146.
- JACH, M.E.; SEREFKO, A.; SZOPA, A.; SAJNAGA, E.; GOLCZYK, H.; SANTOS, L.S.; BOROWICZ-REUTT, K.; SIENIAWSKA, E. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules* 2023, 28, 3213. <https://doi.org/10.3390/molecules28073213>
- JACKA, F. N., CHERBUIN, N., ANSTEY, K. J., & BUTTERWORTH, P. (2015). Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *Journal of Affective Disorders*, 175, 248-250.
- JÄRBRINK-SEHGAL, E., & ANDREASSON, A. (2020). The gut microbiota and mental health in adults. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 102–114. doi:10.1016/j.conb.2020.01.016 10.1016/j.conb.2020.01.016
- JONGE, W. J. The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *Gastroenterology*, 2013.



JÚNIOR, D. T. S.; VERDE, T. F. C. L.; LANDIM, L. A. S. R. Alimentos ricos em triptofano e seu efeito na liberação da serotonina e possíveis benefícios no transtorno de ansiedade. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e471101422190–e471101422190, 10 nov. 2021.

KAZEMI, A., NOORBALA, A. A., AZAM, K., ESKANDARI, M. H., & DJAFARIAN, K. (2018). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.010

LANDEIRO, J. A. V. P. Impacto Da Microbiota Intestinal Na Saúde Mental. 2016. Dissertação (Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas)- Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz

Li, Y., Lv, M. R., Wei, Y. J., Sun, L., Zhang, J. X. Zhang, H. G., & Li, B. (2017). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 373-382.

Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018 May 29;19(6):1592. doi: 10.3390/ijms19061592. PMID: 29843470; PMCID: PMC6032096.

LIAQAT, H.; PARVEEN, A.; KIM, S.-Y. Antidepressive Effect of Natural Products and Their Derivatives Targeting BDNF-TrkB in Gut-Brain Axis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 14968. <https://doi.org/10.3390/ijms232314968>

MASSANA, M. F., Tyrovolas, S., Kolia, N., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Haro, J. M., Tousoulis, D., Papageorgiou, C., Pitsavos, C., & Panagiotakos, D. B. (2019). Dietary Patterns and Their Association with Anxiety Symptoms among Older Adults: The ATTICA Study. *Nutrients*, 11(6), 1250.

MATHEW, S. J., KEEGAN, K., & SMITH, L.. (2005). Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27(3), 243–248. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000300016>

MAYER, E. A. et al. Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 3, p. 926-938, 2016.

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. Disponível em> DOI: 10.4161/gmic.2.4.16108

MLYNIEC, K. Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. *Current Neuropharmacology*, v. 13, n. 4, p. 505–513, 31 ago. 2015.

Molendijk, M., Molero, P., Ortuño Sánchez-Pedreño, F. Van der Does, W. Angel Martínez-González, M. (2018). Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Journal of Affective Disorders*, 226, 346-354.

MORAES A.L.F., BUENO R.G.A.L, Fuentes-Rojas M, Antunes AEC. Suplementações com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? *Rev Ciênc Med*. 2019;28(1):31-47. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v28n1a4455>

Organização Mundial da Saúde [OMS]. Disponível em [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5354:aumenta-onumero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5354:aumenta-onumero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839)

PAIXÃO, Ludmilla Araújo; CASTRO, Fabiola Fernandes dos Santos. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016.

PEREIRA, Izabela Gelisk; FERRAZ, Izabela Aparecida Rodrigues. Suplementação de glutamina no tratamento de doenças associadas à disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Saúde Funcional*, Bahia, v. 1, n. 1, p. 46-55, jun. 2017.

REIS, R.S., HINO, A.A., AÑEZ, R. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol*.v. 15, n. 1, pg.107-14, 2010.

RIBEIRO, A. C., SÁVIO, K. E. O., RODRIGUES, M. de L. C. F., COSTA, T. H. M. da ., & SCHMITZ, B. de A. S.. (2006). Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Revista De Nutrição*, 19(5), 553–562. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000500003>

ROCHA, L.P. Benefícios dos probióticos à saúde humana. 2011. 31 f. Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2011.

RODRIGUES, M. J. S. F. O diagnóstico de depressão. *Psicol. USP*, v. 11, n. 1, p. 155-187, 2000.

ROMIJN, A. R. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 51, n. 8, p. 810–821, 10 jan. 2017. Disponível em: DOI: 10.1177/0004867416686694

SANTOS, L. WELTER, Á. Modulação da microbiota intestinal por probióticos como alternativa para o tratamento da depressão: uma revisão bibliográfica. Disponível em: <r <https://doi.org/10.33911/singularsh.v1i3.73>>.

Serefko, Anna & Szopa, Aleksandra & Wlaź, Piotr & Nowak, Gabriel & Radziwoń-Zaleska, Maria & Skalski, Michał & Poleszak, Ewa. (2013). Magnesium in depression. *Pharmacological Reports*: PR. 65. 547-54.

SILVA, F.; SOUZA, M.; DOS SANTOS, J. Probióticos no tratamento da depressão: uma revisão sistemática. Disponível em: <doi:10.34119/bjhrv5n1-163>.

SOCAŁA, K. et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, v. 172, p. 105840, 1 out. 2021. Disponível em: <doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840>

SOUZEDO, F.; BIZARRO, L.; PEREIRA, A. P. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. Disponível em: <doi: 10.1590/0047-2085000000285>

STAHL, S. M., MUNTNER, N., & MORRISSETTE, D. A. (2014). A role for brain-derived neurotrophic factor in the treatment of depression: a review of recent developments. *Current psychiatric reports*, 16(12), 1-8.

VIANA, V. V., RODRIGUES, G. M. M.. Intervenção nutricional por meio de probióticos no tratamento de ansiedade e depressão. *Rev Bras Interdiscip Saúde - ReBIS*. 2022; 4(2):22-8.

WEISS, G. A., HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Geneva: WHO; 2002.