

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Patrícia Daniele Chrisóstomo Dias

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA
DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2017

Patrícia Daniele Chrisóstomo Dias

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Martine Elisabeth Kienzle Hagen

Co-orientadora: Dr.^a Roberta Hack Mendes

Porto Alegre

2017

Patrícia Daniele Chrisóstomo Dias

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Martine Elisabeth Kienzle Hagen

Co-orientadora: Dr.^a Roberta Hack Mendes

Porto Alegre, ____ de _____ 2017

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Efeito da suplementação de probióticos na Depressão e Ansiedade: Uma revisão sistemática”, elaborado por Patrícia Daniele Chrisóstomo Dias como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Banca examinadora

Prof.^a Dr.^a Valesca Dall’ Alba – UFRGS

Prof.^a MSc. Sônia Alscher - PUCRS

Prof.^a Dr.^a Martine Elisabeth Kienzle Hagen – UFRGS - Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Antônio e Sandra, e minhas irmãs, Andréa e Débora, pela compreensão e pelo apoio oferecidos durante todo o período da graduação. Eu amo vocês.

A minha co-orientadora, Roberta Hack Mendes, por ter apresentado o tema deste trabalho tão inovador e envolvente. Obrigada por acreditar em mim. Sou extremamente grata pela vida ter nos aproximado.

A minha professora e orientadora, Martine Elisabeth Kienzle Hagen, por ter aceitado fazer parte deste trabalho, pela convivência diária de aprendizagem e confiança. Muito obrigada.

Aos meus amigos, por estarem sempre presente na minha vida. Obrigada por tudo.

Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte desta etapa em minha vida.

RESUMO

Introdução: De acordo com recentes publicações científicas internacionais, milhões de pessoas estão sofrendo de algum tipo de doença mental e este número vem aumentando progressivamente. Em paralelo a este quadro, a disbiose, desequilíbrio da microbiota intestinal, tem sido identificada por meio de rastreamento clínico nestes pacientes. A literatura científica atual apresenta algumas controvérsias sobre o uso de suplemento de probióticos para pacientes com transtornos mentais. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre o efeito de probióticos na saúde mental, bem como identificar as cepas dos micro-organismos utilizados, dosagem e forma de administração em seres humanos. **Métodos:** A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane e checklist do PRISMA. As bases de dados foram: PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane Library. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação probiótica na saúde mental. A pesquisa incluiu os artigos nos idiomas inglês ou português, publicados recentemente entre 2010 e 2017, por ser um assunto recente e pouco estudado. Foram excluídos estudos de revisões, capítulo de livros, estudos não publicados ou escritos em idiomas que não sejam português ou inglês, além de estudos realizados com animais. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração de dados. **Resultados:** Um total de 251 artigos foram identificados, 5 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos neste estudo. A dosagem probiótica foi de 10^7 a 10^9 UFC e os micro-organismos mais utilizados como intervenção foram *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*. Os principais achados deste estudo são relacionados à capacidade que a suplementação probiótica pode trazer benefícios sobre os parâmetros qualitativos e quantitativos de saúde mental, no humor, na ansiedade e sintomas do transtorno depressivo maior. Apenas um estudo relatou que os probióticos não apresentaram efeito sobre os sintomas de depressão. **Conclusão:** Os probióticos utilizados nos estudos avaliados foram eficazes na redução de sintomas psicológicos e de depressão, pensamentos disfuncionais auto-relatados em indivíduos saudáveis e melhora da saúde mental e o período de intervenção de 4 ou 8 semanas, em sachê ou cápsula, foram suficientes para apresentar resultados significativamente satisfatórios. Entretanto, pesquisas futuras com ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais são necessárias para determinar a eficácia dos probióticos e da dieta para aliviar os sintomas depressivos, no humor, na ansiedade, bem como a duração ideal do tratamento, dosagem e composição do probiótico para melhor resultado em termos de saúde mental.

Palavras-chave: probióticos; microbioma intestinal; saúde mental; depressão; ansiedade; psicobióticos

ABSTRACT

Introduction: According to recent international scientific publications millions of people are suffering from some kind of mental illness and this number has been steadily increasing. In parallel to this picture, dysbiosis, imbalance of the intestinal microbiota, has been identified through clinical tracking in these patients. The current scientific literature presents some controversies about the use of probiotic supplement for patients with mental disorders. **Objective:** To perform a systematic review on the effect of probiotics on mental health, as well as to identify the strains of microorganisms used, dosage and form of administration in humans. **Methods:** The systematic review was conducted according to the recommendations of the Cochrane Collaboration and PRISMA checklist. The databases were: PubMed, LILACS, EMBASE and Cochrane Library. Randomized clinical trials evaluating the effects of probiotic supplementation on mental health were included. The research included articles in English or Portuguese, recently published between 2010 and 2017, because the subject is recent and little researched. Review articles, book chapters, unpublished or written studies in languages other than Portuguese or English were excluded, as well as animal studies. Two independent reviewers selected studies and extracted data. **Results:** A total of 251 articles were identified, 5 met the eligibility criteria and were included in this study. The probiotic dosage was 10^7 to 10^9 CFU and the microorganisms most used as intervention were *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei*. The main findings of this study are related to the capacity that probiotic supplementation can bring benefits on the qualitative and quantitative parameters of mental health, mood, anxiety and major depressive disorder symptoms. Only one study reported that probiotics had no effect on the symptoms of depression. **Conclusion:** The probiotics used in the evaluated studies were effective in reducing psychological symptoms and depression, self-reported dysfunctional thoughts in healthy individuals and improved mental health, and the 4 or 8 week intervention period, in sachets or capsules, were sufficient to present significantly satisfactory results. However, future research with randomized clinical trials and longitudinal studies are necessary to determine the efficacy of probiotics and diet to relieve depressive symptoms, mood, anxiety, as well as the optimal duration of treatment, dosage and probiotic composition for best outcome in terms of mental health.

Keywords: probiotics; mental health; intestinal microbiome; depression; anxiety; psychobiotic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Microbioma humano e a sua diversidade na região corporal..... | 12 |
| Figura 2 – Mapa da diversidade microbiana..... | 13 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|-----------------------|----|
| Tabela 1 – DSM-5..... | 19 |
|-----------------------|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% - Percentual

APA – Associação Psiquiátrica Americana

CID-10 – Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DNAr – DNA recombinante

DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição

FAO – Organização para Alimentação e Agricultura das Nações Unidas

g – Grama

GABA – Ácido γ -aminobutírico

HLC – Hormônio Liberador de Corticotrofina

HPA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

ID – Identidade de sequência

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

OMS – Organização Mundial da Saúde

PMH – Projeto Microbioma Humano

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e MetaAnalysis

RNA – Ácido ribonucleico

RNA_m – RNA mensageiro

RNA_r – RNA ribossomal

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNC – Sistema nervoso central

TAG – Transtorno de ansiedade generalizada

TAS - Transtorno de ansiedade social

TEPT – Transtorno de estresse pós-traumático

TGI – Trato gastrointestinal

TM – Transtorno mental

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1 | MICROBIOMA INTESTINAL..... | 12 |
| 1.2 | SAÚDE MENTAL..... | 17 |
| 1.2.1 | ANSIEDADE..... | 19 |
| 1.2.2 | DEPRESSÃO..... | 21 |
| 1.3 | PROBIÓTICOS..... | 22 |
| 2 | JUSTIFICATIVA..... | 27 |
| 3 | HIPÓTESE..... | 28 |
| 4 | OBJETIVO..... | 28 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL..... | 29 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 29 |
| 5 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 30 |
| 6 | ARTIGO DE REVISÃO A SER SUBMETIDO AO JOURNAL CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION..... | 43 |
| | ANEXO I – NORMAS DA REVISTA JOURNAL CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION..... | 67 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 MICROBIOMA INTESTINAL

O termo Microbioma refere-se a todos os micro-organismos e ao conjunto da diversidade genética de bactérias, vírus, fungos e protozoários distribuídos nas diversas partes do corpo humano (Figura 1) (HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012). Em 2001, o médico Joshua Lederberg, foi o primeiro a usar o termo “Microbioma” (URSELL et al., 2012) definindo-o como “a comunidade ecológica de comensais, simbiótica e micro-organismos patogênicos que, literalmente, compartilham o nosso espaço corporal” (LEDERBERG; MCCRAY, 2001).

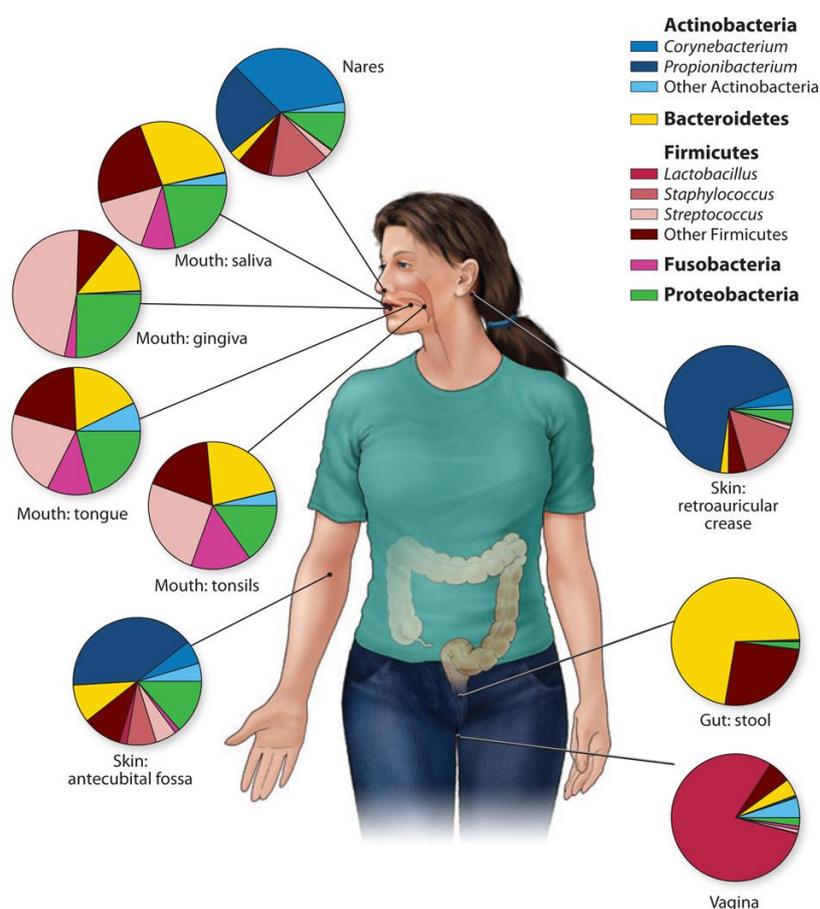


Figura 1 – Microbioma humano e a sua diversidade na região corporal. Fonte: GRICE; SEGRE, 2012

A microbiota intestinal compõe um conjunto dos micro-organismos que existem no organismo humano (LEY; PETERSON; GORDON, 2006). O corpo humano abriga uma vasta população de micro-organismos, especialmente de bactérias, distribuídos na região da boca, cavidade nasal, faringe, estômago, intestino, trato urogenital e na pele (TURNBAUGH et al., 2007). A grande variabilidade e diversidade da composição

bacteriana são distintas em cada indivíduo, podendo ser definida por uma parte genética (MORAES et al., 2014) e outra por parte ambiental e individual, como o nascimento (parto normal ou cesárea), a idade e hábitos alimentares (HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012; NELSON et al., 2015; PENDERS et al., 2006). Os organismos que habitam tanto a superfície interna quanto a superfície externa do corpo, dependem de condições como: umidade, pH, temperatura e disponibilidade de nutrientes para garantir sua sobrevivência (RIBEIRO et al., 2014). A figura 2 representa a diversidade microbiana humana e sua abundância.

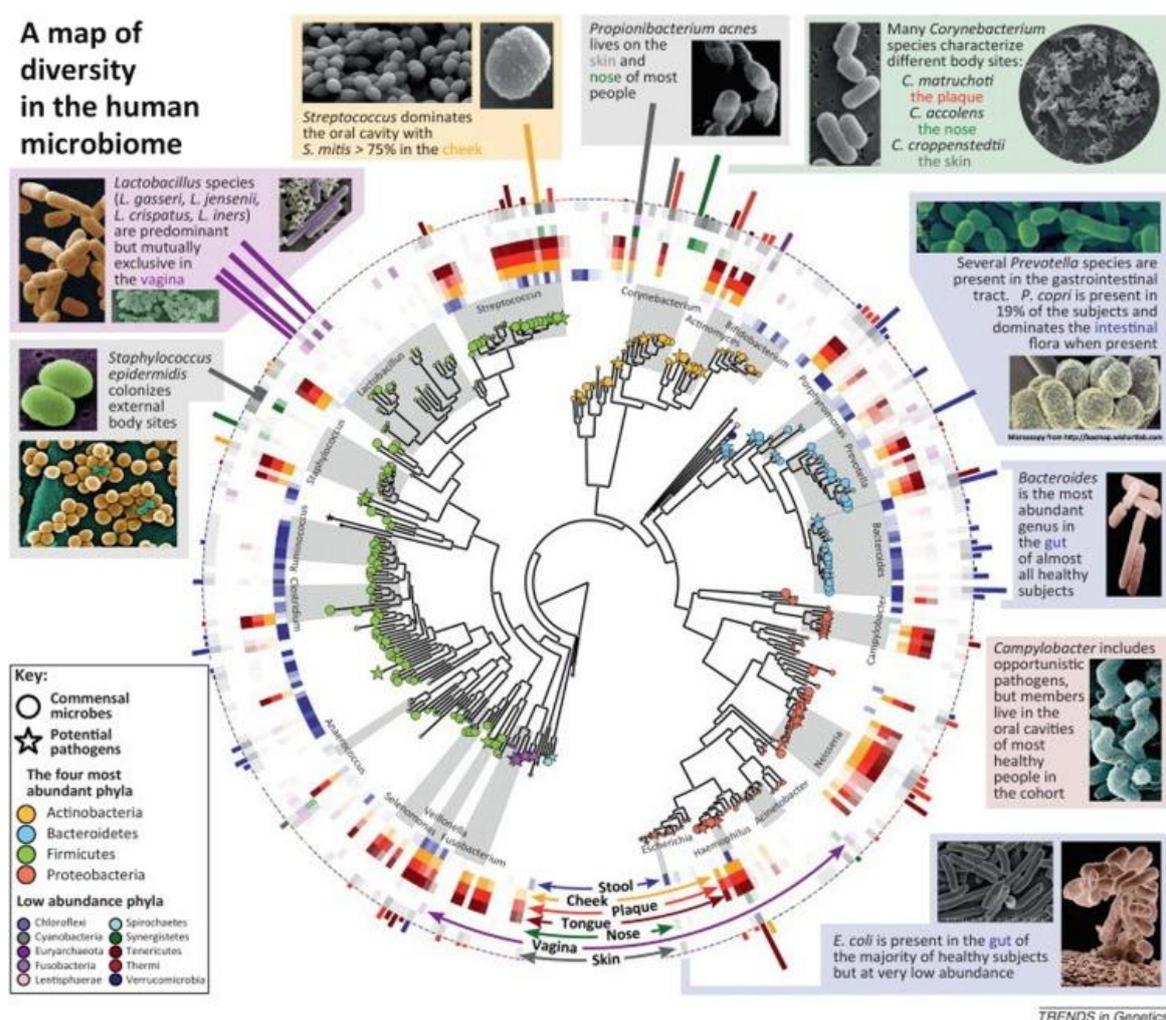


Figura 2 – Mapa da diversidade microbiana. Na parte central é representada pela árvore filogenética dos micro-organismos mais abundantes no microbioma humano. As barras laterais, exteriores ao círculo, são proporcionais à taxa de abundância na região corporal predominante. Fonte: KHODOR; SHATAT, 2016

O trato gastrointestinal (TGI), preferencialmente no intestino, é um lugar rico em micro-organismos, com cerca de cerca de 10^{14} bactérias, ou seja, 10 vezes maior do que o número de células humanas (EVRENSEL; CEYLAN, 2015; TURNBAUGH et al.,

2007). O intestino grosso apresenta a maior concentração bacteriana, na qual, a grande maioria, reside no cólon distal com 10^{11} - 10^{12} células/g de intestino (LEY; PETERSON; GORDON, 2006; WHITMAN; COLEMAN; WIEBE, 1998). Além disso, sabe-se que o microbioma intestinal oferece aproximadamente 150 vezes mais genes que o genoma humano (QIN et al., 2010), elucidando o quanto é importante caracterizar o microbioma, potencializando o conhecimento do organismo humano.

O TGI é extremamente dinâmico e contém bactérias autóctones ou alóctones. Os micro-organismos autóctones residem (colonizam) no hospedeiro, formando populações de tamanho significativo em uma determinada região do intestino, sem a produção de doenças em condições normais. As bactérias alóctones podem ser adquiridos pela ingestão de alimentos, permanecendo por um período limitado no ecossistema (LEY; PETERSON; GORDON, 2006; WALTER, 2008). Porém, muitas vezes é difícil distinguir se o micro-organismo é realmente autóctone para o hospedeiro (BERG, 1996).

Em condições saudáveis, existe um equilíbrio entre os micro-organismos e o hospedeiro. A presença destes, pode ser benéfica para a saúde do hospedeiro ajudando na digestão de alimentos, na produção de ácidos graxos de cadeia curta, na produção de moléculas que reduzem a inflamação e no desenvolvimento do sistema imunológico (MOOS et al., 2016). Por exemplo, na digestão de fibras alimentares, cepas bacterianas são necessárias, onde algumas produzem vitamina K (BROWN et al., 2012) e outras alguns tipos de vitaminas do complexo B, como a vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico (BIESALSKI, 2016). Além disso, afeta as propriedades fisiológicas do hospedeiro humano, por exemplo, controlando a proliferação epitelial intestinal, a diferenciação celular e a proteção contra agentes patogênicos (BACKHED, 2005). O desequilíbrio na microbiota com as bactérias patogênicas, também definido como disbiose, tem sido associado com o comprometimento da saúde do hospedeiro, uma vez que se associa a várias doenças, como a obesidade, desnutrição, câncer, doença inflamatória intestinal e desordens neurológicas (CLARKE et al., 2012).

Os primeiros estudos microbiológicos basearam-se principalmente em métodos culturais tradicionais. No entanto, a estrutura geral da comunidade microbiana, a distribuição espacial e a dinâmica podem não ser totalmente demonstradas utilizando métodos à base de cultura tradicionais, devido ao fato de que 99% destes micro-organismos serem incultiváveis (WANG; YANG, 2013). Em 2007, foi iniciado o Projeto Microbioma Humano (HMP) com o principal objetivo de caracterizar e

identificar o microbioma humano e o estudar os fatores que provocam alterações destes (TURNBAUGH et al., 2007). O HMP realiza o sequenciamento de 16S RNA ribossomal (RNAr) para identificar os tipos de bactérias presentes e o sequenciamento metagenômico para descobrir suas determinadas funções (HUSE et al., 2012).

O gene que codifica o 16S RNAr está presente em todas as bactérias, tem regiões conservadas e variáveis e não está envolvido em processos de transferência de genes (MACHADO; OLIVEIRA; CARMO, 2015), sendo considerado como marcador genético bacteriano (padrão-ouro) para estudos filogenéticos de comunidades microbianas e para atribuir nomes taxonômicos a bactérias (HUSE et al., 2012). Deste modo, as técnicas independentes de cultivo mais utilizadas para análise do ácido desoxirribonucleico (DNA) são baseadas em reação em cadeia da polimerase, incluindo a eletroforese em gel de gradiente desnaturante, eletroforese em gel com gradiente de temperatura, polimorfismo de conformação em cadeia simples e polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição terminal (GONG; YANG, 2012). Para determinar a diversidade microbiana do TGI, suas sequências de genes de 16S RNAr são armazenadas em Unidades Taxonômicas Operacionais e comparadas com estudos anteriores. Deste modo, com base na sua porcentagem de identidade de sequência (% ID), aqueles que apresentam >97% ID são considerados da mesma espécie, >95% ID do mesmo gênero e >90% ID da mesma família (SEKIROV et al., 2010).

Segundo o estudo de Frank et al. (2007), utilizando a análise molecular da composição microbiana a partir de amostras de fezes e da mucosa pela técnica 16S DNAr (DNA recombinante) e RNAr, existem aproximadamente 1.800 gêneros e 15.000 a 36.000 espécies de micro-organismos presentes no TGI. A concentração destes micro-organismos aumentam em quantidade e complexidade (SARTOR, 2008) com predomínio de bactérias anaeróbicas estritas (SEKIROV et al., 2010). O duodeno contém 10^2 a 10^3 bactérias, o jejuno e o íleo contém 10^4 a 10^7 bactérias e o ceco e o cólon alojam 10^{11} a 10^{12} de bactérias (SARTOR, 2008; SEKIROV et al., 2010).

O microbioma humano, em cada local, é colonizado predominante por um filo específico. A pele por Actinobacteria, Firmicutes e Proteobacteria; cavidade oral por Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria e Firmicutes dominando; vias aéreas por Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria (WANG; KASPER, 2014). O intestino é predominante composto por Bacteroidetes e Firmicutes (LLOYD-PRICE; ABU-ALI; HUTTENHOWER, 2016). Firmicutes é o filo dominante, representando 64% das espécies no cólon e é composto, predominantemente, por Clostridium do grupo XVI e

IV (SARTOR, 2008). Porém, pela alta complexidade e a incapacidade do cultivo da grande maioria das espécies microbianas que residem no intestino, a compreensão da comunidade microbiana ainda é limitada (KUROKAWA et al., 2007).

Mais recentemente, a exploração da diversidade, da composição e do impacto das bactérias intestinais na saúde e bem-estar humano têm sido estudadas para maior entendimento (QIN et al., 2010) de bactérias complexas e incultiváveis, com a aplicação de técnicas metagenômicas sem a necessidade de cultivo e isolamento desses micro-organismos (WIKOFF et al., 2009). Esta técnica possibilita revelar a composição de genes (microbioma) de determinada amostra e explorar análises comparativas funcionais (como os genes presentes na microbiota podem dotar os seus hospedeiros com propriedades fisiológicas ou potencial metabólico) (GILL et al., 2006). Como vantagens desta técnica, incluem seu alto rendimento e capacidade de identificar novos genes (GONG; YANG, 2012).

Representantes dos três grandes domínios da vida (Bacteria, Archaea e Eukarya), estão presentes no TGI (DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2016). A relação adaptativa entre o hospedeiro e bactérias é simbiótica, na qual ambos se beneficiam e é iniciada no nascimento do bebê ao entrar em contato com a microbiota materna durante o parto normal (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010), ou seja, as bactérias residentes no canal vaginal e na região perineal ganham acesso ao TGI do recém-nascido no momento do parto (MACKIE; SGHIR; GASKINS, 1999). A partir do nascimento, ocorrem grandes mudanças na microbiota intestinal durante os três primeiros anos de vida passando por um longo desenvolvimento com o aumento da diversidade e estabilidade microbiológica (ECKBURG et al., 2005). Já foram observadas diferenças na taxa de colonização de alguns micro-organismos entre os bebês nascidos de parto normal e cesariano, ambos em aleitamento materno exclusivo. As espécies encontradas predominantemente nos bebês nascidos de parto normal são: *L. rhamnosus*, *L. johnsonii* e *L. paracasei* (*Lactobacillus*); *B. longum* e *B. breve* (*Bifidobacterium*) (MITSOU et al., 2008). O leite materno é fundamental para a iniciação do desenvolvimento da microbiota do neonato no qual 800mL de leite humano por dia estima-se proporcionar 1×10^5 a 1×10^7 bactérias comensais durante a amamentação (MARTÍN et al., 2004).

Estudos da literatura evidenciam que o microbioma tem influência na comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino, impactando no sistema nervoso central (SNC) e no comportamento humano (BENGMARK, 2013; CRYAN; DINAN, 2012). A disbiose,

seja ela por distúrbios na homeostase ou na comunicação do eixo cérebro-intestino, tem sido identificada em condições diversas desordens imunológicas, neurológicas e psiquiátricas (CRYAN; O'MAHONY, 2011; FOSTER; NEUFELD, 2013). O termo "eixo cérebro-intestino" descreve um conceito de fisiologia integradora que incorpora tudo, incluindo sinais nervosos aferentes e eferentes, endócrinos, nutrientes e imunológicos entre o SNC e o sistema gastrointestinal (ROMIJN et al., 2008). A comunicação bidirecional garante a regulação hormonal, imunológica e neuronal (CRYAN; O'MAHONY, 2011) sendo vital para a manutenção da homeostase, ativação de rotas neuronais e sinalização no SNC (MOLONEY et al., 2014). O sistema nervoso autônomo (SNA) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) que fazem a ligação entre o SNC e os órgãos, podem modular tanto a fisiologia intestinal, quanto o epitélio, a motilidade e as secreções intestinais (WANG; KASPER, 2014). Embora haja poucos estudos epidemiológicos que relatam a interação entre o microbioma e o SNC com as doenças associadas, estas perturbações podem ser classificadas como imunomediadas (como a esclerose múltipla) e não mediadas por imunidade (autismo, depressão, ansiedade e estresse) (WANG; KASPER, 2014).

1.2 SAÚDE MENTAL

De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS (WHO, 2004), a saúde mental é "um estado de bem-estar em que o indivíduo realiza suas próprias habilidades, pode lidar com o estresse normal da vida, pode trabalhar de forma produtiva e frutífera e é capaz de fazer uma contribuição para a sua comunidade".

Estudos epidemiológicos mostram que milhões de pessoas sofrem algum tipo de doença mental e que este número apresenta um aumento progressivo (MARAGNO et al., 2006). Dados da prevalência global indicam que 4,4% da população tenha transtorno depressivo e 3,6% transtorno de ansiedade (WHO, 2017). Em 2008, o Brasil apresentava aproximadamente 189 milhões de habitantes e uma prevalência de transtornos mentais em torno de 12% da população, ou seja, cerca de 6% da população sofre de transtornos associados ao consumo de álcool e outras drogas, e 10% necessita de algum cuidado em saúde mental, na forma de consulta médica, psicológica, aconselhamento, grupos de orientação e/ou outras formas de abordagem (MELLO; MELLO; KOHN, 2007). Gonçalves et al. (GONÇALVES et al., 2014) realizaram um estudo multicêntrico transversal e encontraram taxas elevadas de prevalência de

transtornos mentais (TM) comuns no Rio de Janeiro, São Paulo, Fortaleza e Porto Alegre foram, respectivamente, 51,9%, 53,3%, 64,3% e 57,7%, com diferenças significativas entre Porto Alegre e Fortaleza comparando-se ao Rio de Janeiro. Entretanto, apenas uma pequena parte desta população é identificada e tratada, aumentando o sofrimento individual e com implicações socioeconômicas significativas, pois tais sintomas aumentam a demanda nos serviços de saúde (ALMEIDA-FILHO et al., 1997; JENKINS, 1997).

Segundo a Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento (CID-10) (SANTOS; SIQUEIRA, 2010), os TM classificam-se como doença com manifestação psicológica associada a algum comprometimento funcional resultante de disfunção biológica, social, psicológica, genética, física ou química. Podem ser classificados, ainda, como alterações do modo de pensar e/ou do humor associadas a uma angústia expressiva, produzindo prejuízos no desempenho global da pessoa no âmbito pessoal, social, ocupacional e familiar.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) é referência internacional para as nomenclaturas dos transtornos mentais e foi publicada sua 5ª edição pela Associação Psiquiátrica Americana (APA) oficialmente em 2013 (Tabela 1) (ARAÚJO; NETO, 2014). O objetivo final foi de garantir que a nova classificação, com a inclusão, reformulação e exclusão de diagnósticos, fornecesse uma fonte segura e cientificamente embasada para aplicação em pesquisa e na prática clínica. De acordo com DSM-5, um TM é uma síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental (APA, 2013).

Tabela 1 – DSM - 5

| Capítulos do DSM-5 |
|---|
| Transtornos do Neurodesenvolvimento |
| Espectro da Esquizofrenia e outros Transtornos Psicóticos |
| Transtorno Bipolar e outros Transtornos Relacionados |
| Transtornos Depressivos |
| Transtornos de Ansiedade |
| Transtorno Obsessivo-Compulsivo e outros Transtornos Relacionados |
| Trauma e Transtornos Relacionados ao Estresse |
| Transtornos Dissociativos |
| Sintomas Somáticos e Outros Transtornos Relacionados |
| Alimentação e Transtornos Alimentares |
| Transtornos de Excreção |
| Transtornos do Sono Vigília |
| Disfunções Sexuais |
| Disforia de Gênero |
| Transtornos Disruptivo, Controle dos Impulsos e Conduta |
| Transtornos Relacionados a Substância e Adição |
| Transtornos Neurocognitivos |
| Transtornos de Personalidade |
| Outros Transtornos Mentais |
| Transtornos do Movimento Induzidos por Medicamentos |
| Outros Efeitos Adversos de Medicamentos |
| Outras Condições que Podem Ser Foco de Atenção Clínica |

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; NETO, 2014

1.2.1 ANSIEDADE

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho (ALLEN; LEONARD; SWEDO, 1995; SWEDO et al., 1994). De acordo com o DSM-5, transtornos de ansiedade incluem distúrbios que compartilham características de medo excessivo e ansiedade e distúrbios comportamentais relacionados. Esses distúrbios incluem transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade induzida por substância / medicação e transtorno de ansiedade devido a outra condição médica. O medo e a ansiedade se sobrepõem, mas se diferenciam, pois o medo é uma resposta a uma ameaça real ou percebida e a ansiedade é a antecipação de uma ameaça futura (APA, 2013).

Transtornos de ansiedade são considerados grande problema mundial, um dos mais

comuns avaliados e tratados na atenção primária (METZLER; MAHONEY; FREEDY, 2016). A prevalência entre adultos americanos é de 28,8% (KESSLER et al., 1994) e brasileiros de 9,3%, ou seja, 18,6 milhões de casos reconhecidos (WHO, 2017). Os dados sugerem que somente 13,4% dos pacientes com transtornos de ansiedade, atendidos nos serviços de cuidados primários, recebem tratamento minimamente adequado, comparados aos 51,5% dos que são atendidos em serviços de saúde mental (WANG et al., 2005). No estudo envolvendo as cidades de Porto Alegre, São Paulo e Brasília, Almeida-Filho et al. (1992) avaliaram 6.470 indivíduos e encontraram os transtornos ansiosos como sendo os mais prevalentes (17,6%), seguidos pelos transtornos fóbicos (16,7%). Embora tenha sido dada maior atenção à ansiedade, ela ainda está muito atrás da depressão em termos de pesquisa, bem como esforços clínicos e de saúde pública na seleção, diagnóstico e tratamento de indivíduos afetados (KROENKE et al., 2007).

Os quatro transtornos de ansiedade mais comuns são TAG, TAS, transtorno de pânico e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (ISSAKIDIS et al., 2004; GILLOCK et al., 2005; GROSS et al., 2005). De acordo com Kessler et al. (2005), TAG apresenta em 12 meses uma taxa de prevalência de 3,1% e 5,7% de prevalência ao longo da vida; transtorno de pânico apresenta a prevalência ao longo da vida de 4,7%, com uma prevalência de 12 meses de 5,7%. Em comparação, TAS apresenta prevalência de 7,4% (KESSLER et al., 2012) e TEPT aproximadamente 11,8% na atenção primária em 12 meses (STEIN et al., 2000).

Dor de cabeça, distúrbios gastrointestinais, tensão muscular, dor ou aperto no peito e palpitações são sintomas físicos comuns experimentados por pacientes com ansiedade. Além disso, apresentam menor qualidade de vida, diminuição da produtividade e aumento das taxas de uso de serviços médicos (METZLER; MAHONEY; FREEDY, 2016).

Além das implicações psicossociais, também existem efeitos fisiológicos da ansiedade. As vias neurais que processam sinais de dor visceral também fazem a regulação da resposta ao estresse, ansiedade, humor e função gastrointestinal (GRUNDY et al., 2006). No SNC, os principais mediadores dos sintomas de transtornos de ansiedade parecem ser norepinefrina, serotonina, dopamina e ácido γ -aminobutírico (GABA) (FREITAS-FERRARI et al., 2010). O neurotransmissor hormônio liberador de corticotrofina (HLC) também pode estar envolvido (ROY-BYRNE et al., 2008), resultando na ativação simpática excessiva, alteração na resposta inflamatória e

rompimento do eixo HPA predispondo pacientes a aumentar os riscos para desenvolver a doença (DONG et al., 2015).

Atualmente, pouco se sabe sobre a relação entre a ansiedade e a alimentação (YANNAKOULIA et al., 2008). Entretanto, a ansiedade está relacionada ao estresse crônico (COHEN, 2000) e, com a cronicidade a exposição a situações estressantes, podem levar ao desenvolvimento de distúrbios alimentares (TORRES; NOWSON, 2007). Por exemplo, alta carga de trabalho ou tarefas cognitivas, exposição a fatores estressantes crônicos e estresse de prova, induz ao aumento no consumo de alimentos calóricos (CHAPUT; TREMBLAY, 2007). Estudos observaram que, as mulheres, em comparação com os homens, podem ser mais propensas a aumentar o consumo de alimentos, em particular, doces ou gordura, em resposta ao estresse (GRUNBERG; STRAUB, 1992; ZELLNER et al., 2006).

1.2.2 DEPRESSÃO

A depressão, também definida como transtorno depressivo, é uma condição frequentemente associada à incapacidade funcional e comprometimento da saúde física do indivíduo, sendo reconhecida como um crescente problema de saúde pública (CUNHA; BASTOS; DUCA, 2012). Este transtorno é caracterizado por um conjunto de desordens associadas a fatores: genéticos, psicológicos, familiares e sociais (STOPA et al., 2015).

De acordo com a OMS (WHO, 2016), pelo menos 350 milhões de pessoas são afetadas pela depressão. Em termos globais, estima-se que a depressão seja a segunda doença mais comum reconhecida até 2020 (WHO, 2010). O impacto econômico total é de aproximadamente 83 bilhões de dólares nos Estados Unidos e 188 bilhões de euros na Europa (SILVA et al., 2014). Como sintomas da depressão são apresentados os sentimentos de tristeza profunda, perda e/ou falta de confiança, pensamentos negativos sobre si e os outros, desinteresse em atividades sociais, alterações no apetite e até suicídio (CUNHA; BASTOS; DUCA, 2012). No Brasil, cerca de 5,8% da população sofre de depressão – total de 11,5 milhões de casos registrados (WHO, 2017).

Dados já reconhecidos apontam que as mulheres são mais afetadas em relação aos homens a ter depressão, na proporção de 2:1 (BROMET et al., 2011). No Brasil, um estudo de base populacional que utilizou dados do Programa Nacional da Saúde de 2013, demonstrou maior prevalência de depressão em mulheres, viventes de áreas

urbanas, com baixa escolaridade e com hipertensão arterial, diabetes e doenças cardíacas (MUNHOZ et al., 2016). No mesmo estudo, não foi observado nenhuma associação da cor de pele, estado civil ou uso de álcool à depressão. Com isso, as diferenças entre os gêneros (homens e mulheres) não se limitam à prevalência (BARROSO; MELO; GUIMARÃES, 2015).

Modificações dietéticas alimentares tem associação com a depressão que pode manifestar-se tanto com o aumento, quanto com a diminuição do apetite (SIMON et al., 2008). Alterações do humor podem influenciar na escolha dos alimentos por meio de efeitos fisiológicos que mudam o apetite ou alteram, limitando a escolha de alimentos (GIBSON, 2006). Estudos realizados com população adulta que consome a dieta ocidental (predomínio no consumo de alimentos processados, como fast food, carnes processadas, grãos refinados, refrigerantes e doces / açúcares) foram associados com um aumento da probabilidade de depressão; o consumo de dieta mediterrânea (alta ingestão de frutas, verduras, legumes, grãos integrais e peixe) foi associado a uma reduzida probabilidade de depressão (LAI et al., 2014; PSALTOPOULOU et al., 2013; RAHE; UNRATH; BERGER, 2014). Outro estudo também identificou que a dieta ocidental pode induzir ao transtorno depressivo afetando na composição da microbiota intestinal (MYLES, 2014).

Em condições de desequilíbrios químicos no cérebro, indivíduos com depressão apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-2, fator de necrose tumoral e proteína C reativa (MARINI et al., 2016), redução de neurotransmissores (serotonina, norepinefrina), alterações nas vias neuroendócrinas e hormônios (cortisol) e inflamação (RIEDER et al., 2017). Pela comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino pode ter implicações intensas no cérebro e no comportamento da função cognitiva normal e patológica, (MAQSOOD; STONE, 2016) na qual é mediada pelo SNA, Sistema nervoso entérico, sistema neuroendócrino e imunológico (MAYER, 2011).

1.3 PROBIÓTICOS

Em 2001, a Organização para Alimentação e Agricultura das Nações Unidas (FAO) juntamente com a OMS estabeleceram o conceito de probiótico como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO; WHO, 2001). Este conceito exclui componentes microbianos e metabólitos (ISHIBASHI; YAMAZAKI, 2001). Os

principais determinantes do conceito incluem o fato de que a bactéria probiótica deve ser administrada viva e submetida a uma avaliação controlada para documentar os benefícios ao hospedeiro, no qual, não necessariamente, são seres humanos (SANDERS, 2009).

A partir do termo global de probiótico subcategorias surgiram. De acordo com Sanders (2009), as subcategorias do termo abrangem a droga probiótica (esperada para curar, tratar ou prevenir doenças), alimentos probióticos (ingredientes alimentares e suplementos dietéticos), “direct-fed microbials” (probióticos de animais ruminantes) e probióticos “designer” (geneticamente modificados). Para os alimentos probióticos é necessário garantir a sobrevivência e a contagem microbiana a partir do processo de produção. Isto inclui a composição química, a atividade da água, a concentração de oxigênio e o potencial redox, o valor de pH, a concentração de ácido e as interações sinérgicas ou antagonísticas entre as culturas de iniciadores convencionais e os probióticos acrescentados (VRESE; SCHREZENMEIR, 2008).

Nos últimos dez anos, muitas pesquisas com iogurtes naturais e Kefir – probióticos naturais - passaram a ser realizadas, visto que, estes alimentos probióticos são consumidos mundialmente. Kefir, também conhecido como quefir, tibicos, cogumelos tibetanos, plantas de iogurte, cogumelos do iogurte é um leite fermentado, ácido, produzido a partir dos grãos de kefir, originado nas montanhas do Cáucaso, no Tibet ou Mongólia (OTLES; CAGINDI, 2003). O sabor e aroma característicos ao Kefir, são gerados a partir do processo fermentativo (AHMED et al., 2013) devido a leveduras e o metabolismo de bactérias de ácido láctico (FIORDA et al., 2016), como *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* e *Streptococcus* (GEMECHU, 2015).

Estudos têm demonstrado que o consumo regular de kefir traz uma série de benefícios à saúde, tais como estimulação do sistema imune (VINDEROLA et al., 2006), atividade anti-microbiana (RODRIGUES et al., 2005), melhora de distúrbios intestinais (BOURRIE; WILLING; COTTER, 2016), ação anti-cancerígena (DESBONNET et al., 2008; FARNWORTH, 2005), atividade anti-alérgica (LEE et al., 2007), melhora da intolerância à lactose (HERTZLER; CLANCY, 2003), efeito hipocolesterolêmico (UCHIDA et al., 2010) e controle da glicemia plasmática (HADISAPUTRO et al., 2012; OSTADRAHIMI et al., 2015). Micro-organismos com propriedades antimicrobianas como conservantes naturais, é uma alternativa para a inibição do desenvolvimento de bactérias indesejáveis sem o uso de substâncias químicas (PELAEZ, 2013).

O iogurte é um produto fermentado semi-sólido elaborado a partir da mistura de leite enriquecido, usando os micro-organismos *Lactobacillus* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* (FAO;WHO, 2011). Nessas bactérias existe uma relação de simbiose, na qual cada um estimula a multiplicação do outro (KOMATSU; BURITI; SAAD, 2008). A maior parte da produção industrializada de iogurte utiliza leite de vaca com vários teores de gordura, e alguns também podem adicionar vários outros ingredientes, incluindo leite desnatado, leite em pó desnatado, proteína de soro, lactose, edulcorantes como glicose, sacarose, aspartame e sucralose; frutas e, coloração e aroma natural e/ou artificial (TREMBLAY; PANAHI, 2017). O iogurte é considerado um alimento benéfico à saúde, devido às culturas bacterianas presentes, alto teor de proteínas (peptídeos e aminoácidos) e à presença de alguns micronutrientes, como cálcio, magnésio e vitamina D (MARETTE; PICARD-DELAND, 2014).

Evidências epidemiológicas e clínicas sugerem que o consumo de iogurte pode ser benéfico na regulação do peso e nos fatores de risco metabólicos (MOZAFFARIAN et al., 2011; WANG et al., 2013). Por exemplo, Cormier et al. (2015) observaram que o consumo de iogurte está associado a um padrão alimentar mais saudável, diminuição do Índice de Massa Corporal (IMC) e melhora no risco cardio-metabólico. Tremblay e Panahi (2017) encontraram resultados semelhantes, onde os consumidores de iogurte apresentaram diminuição do IMC, circunferência da cintura e menor insulina plasmática.

A grande maioria dos probióticos são comercializados como alimento ou drogas (cápsulas ou sachês), sendo importante considerar a segurança destes (ISHIBASHI; YAMAZAKI, 2017). Os fatores de segurança para uso humano incluem: as cepas devem ser preferencialmente de origem humana; precisam ser isolados do TGI humano; ter histórico não patogênico ou associado a doenças do TGI; não causar desconjugação dos sais biliares e não devem carregar genes transmissíveis de resistência a antibióticos (SAARELA et al., 2000). Além disso, os probióticos devem ser caracterizados funcionalmente por métodos *in vitro* e com animais e sua eficácia deve ser comprovada em humanos aplicando estudos clínicos duplo-cego, randomizado, controlado com placebo (FAO; WHO, 2001). Antes da realização de estudos *in vivo*, testes como tolerância ácida e biliar, produção antimicrobiana e capacidade de adesão às células intestinais humanas na superfície epitelial devem ser realizados dependendo do benefício de saúde proposto (FAO; WHO, 2001).

Diversos gêneros microbianos constituem naturalmente a microbiota intestinal,

sendo a grande maioria anaeróbicos estritos (não necessitam de oxigênio para sobrevivência) (SAAD, 2006). Aqueles que trazem benefício ao hospedeiro, equilibrando a microbiota intestinal e beneficiando-o, são chamados de probióticos (SHI et al., 2016). *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são bactérias produtoras de ácido láctico, gram-positivas, constituem uma parte importante da microbiota intestinal (em animais e humanos) (VRESE; SCHREZENMEIR, 2008) e são os gêneros mais utilizados como probióticos. Seus efeitos têm contribuído com a melhora da barreira imunológica do intestino, diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias e promoção da microbiota equilibrada (INOUE; SHIMOJO, 2014). As espécies que se destacam dentre os gêneros (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) incluem *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis* e *B. thermophilum* (ISHIBASHI; YAMAZAKI, 2017; KAILASAPATHY; CHIN, 2000; SAAD, 2006).

O conhecimento da microbiota intestinal e suas interações possibilitou a ampliação de novas estratégias para a manutenção e o estímulo das bactérias residentes (FOOKS; FULLER; GIBSON, 1999). Indivíduos saudáveis são prejudicados por fatores fisiológicos e ambientais, em que afetam o equilíbrio da microbiota intestinal e funcionamento intestinal normal (PARVEZ et al., 2006). Portanto, a introdução de probióticos pela alimentação é recomendada como agente benéfico que vai equilibrar/melhorar a composição da microbiota, proteger contra inflamação intestinal e agir na modulação do sistema imune da mucosa intestinal (O'BRIEN et al., 1999; SHI et al., 2016).

Os “psicobióticos” são organismos vivos que, quando ingeridos, em quantidades suficientes, produzem benefícios para a saúde em pacientes com doença mental (DINAN, et al. 2013). Recentemente, foi relatado que os probióticos apresentam uma influência no SNC, alterando a composição da microbiota intestinal, diretamente ou não, tendo aumentado o número de estudos nos últimos 10 anos (FARMER; RANDALL; AZIZ, 2014; WANG et al., 2016). Embora a literatura apresente evidências de que o eixo cérebro-intestino possa prejudicar a função intestinal, sugere-se que o intestino também possa trazer mudanças no SNC (DESBONNET et al., 2008). No SNC, os distúrbios psiquiátricos e a agilidade da memória são modificados com o uso probióticos (WANG et al., 2016). De forma direta, os probióticos podem alterar a bioquímica do SNC afetando as concentrações do fator neurotrófico derivado do

cérebro, GABA, serotonina e dopamina, influenciando no comportamento (LIU et al., 2016).

O gênero *Bifidobacterium*, como já dito anteriormente, é um dos probióticos mais utilizados. Este probiótico demonstrou ser eficaz em desordens inflamatórias como a Síndrome do Intestino Irritável, no qual o tratamento com bifidobactéria manteve o equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias existente (O'MAHONY et al., 2005). Com isto, sugere-se que este probiótico pode possuir propriedades antidepressivas já que o equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias apresentam um papel importante na depressão. No estudo de Desbonnet et al. (2010), administraram probiótico com *Bifidobacterium infantis* em ratos com separação materna e foi observada a diminuição dos níveis de norepinefrina no cérebro, aumento da secreção pró-inflamatória periférica de IL-6 e dos níveis de RNAm (RNA mensageiro) do HLC. O probiótico reverteu os problemas de comportamento, com normalização do sistema imune e dos níveis de noradrenalina no cérebro, sugerindo-se que a administração de *Bifidobacterium infantis* pode ter aplicação terapêutica nos processos neurais. Outro estudo analisou a capacidade das bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em produzir GABA visto que, sua disfunção ocasiona sintomas de depressão e ansiedade. Como resultado, a produção de GABA foi mais eficiente com *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium* entre as cepas testadas, apesar da produção de GABA em bifidobactérias apresentar variação entre as espécies (BARRETT et al., 2012).

2 JUSTIFICATIVA

A depressão e a ansiedade são os transtornos mentais com maior prevalência em vários países e, devido às consequências à saúde humana, são recomendadas medidas de intervenção. O consumo de probióticos e uma dieta saudável podem ser uma alternativa prática e natural para o tratamento destes transtornos.

Este trabalho tem como justificativa, buscar evidências na literatura científica, sugerindo que o uso de bactérias probióticas auxiliam na saúde mental, modulando a diversidade da microbiota intestinal, o equilíbrio dos biomarcadores clínicos associados ao SNC e à produção de neurotransmissores. (tirei modelos animais e humanos, pois foram apenas em humanos o estudo).

3 HIPÓTESE

O consumo de probióticos melhora parâmetros clínicos da depressão e ansiedade em indivíduos adultos.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Revisar, de forma sistemática, estudos clínicos randomizados envolvendo a suplementação de probióticos e seus efeitos sobre a saúde mental, tais como redução de depressão e ansiedade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conhecer as cepas de micro-organismos relacionadas à melhora de parâmetros ligados à depressão e ansiedade;
- b) Estudar a quantidade diária e as formas de administração de probióticos que produzem efeitos benéficos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Z. et al. Kefir and Health: A Contemporary Perspective. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, Islamabad, Pakistan, v. 53, n. 5, p.422-434, 13 abr. 2013.

ALLEN, A. J.; LEONARD, H.; SWEDO, S. E. Current Knowledge of Medications for the Treatment of Childhood Anxiety Disorders. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [s.l.], v. 34, n. 8, p.976-986, 1995.

ALMEIDA-FILHO, N. et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. **J Psychiatry**, [s.l.], v. 171, p. 524–529, 1997.

ALMEIDA-FILHO N, MARI, J. J.; COUTINHO, E.; FRANÇA, J. F.; FERNANDES, J. G.; ANDREOLI, S. B. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras. **ABP-APAL**, v. 3, n. 14, p. 93–104, 1992.

APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: fifth edition. **American Psychiatric Association**, England, 2013.

ARAÚJO, Á. C.; NETO, F. L. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.67-82, 29 jan. 2014.

BÄCKHED, F. et al. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. **Science**, [s.l.], v. 307, n. 5717, p.1915-1920, 25 mar. 2005.

BARRETT, E. et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. **Journal of Applied Microbiology**, [s.l.], v. 113, n. 2, p.1384-1386, 15 jun. 2012.

BARROSO, S. M.; MELO, A. P.; GUIMARÃES, M. D. C. Factors associated with depression: sex differences between residents of Quilombo communities. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.503-514, jun. 2015.

BENGMARK, S. Gut microbiota, immune development and function. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.87-113, mar. 2013.

BERG, R. D. The indigenous gastrointestinal microflora. **Trends In Microbiology**, [s.l.], v. 4, n. 11, p.430-435, nov. 1996.

BIESALSKI, H. K. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota.

Annals Of The New York Academy Of Sciences, [s.l.], v. 1372, n. 1, p.53-64, maio 2016.

BOURRIE, B. C. T.; WILLING, B. P.; COTTER, P. D. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 7, p.1-17, 4 maio 2016.

BROMET, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **Bmc Medicine**, [s.l.], v. 9, p.1-16, 26 jul. 2011.

BROWN, K. et al. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. **Nutrients**, [s.l.], v. 4, n. 8, p.1095-1119, 21 ago. 2012.

CHAPUT, J. P.; TREMBLAY, A. Acute effects of knowledge-based work on feeding behavior and energy intake. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 90, n. 1, p.66-72, jan. 2007.

CLARKE, S. F. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. **Gut Microbes**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.186-202, maio 2012.

COHEN, J. I. Stress and mental health: a biobehavioral perspective. **Issues Ment Health Nurs**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.185-202, mar. 2000.

CORMIER, H. et al. Association between yogurt consumption, dietary patterns, and cardio-metabolic risk factors. **European Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.577-587, 15 mar. 2015.

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

CRYAN, J. F.; O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterology & Motility**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.187-192, 8 fev. 2011.

CUNHA, R. V.; BASTOS, G. A. N.; DUCA, G. F. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 2, p.346-54, jun. 2012.

DESBONNET, L. et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of

potential antidepressant properties in the rat. **Journal Of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.164-174, dez. 2008.

DESBONNET, L. et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. **Neuroscience**, [s.l.], v. 170, n. 4, p.1179-1188, nov. 2010.

DINAN, T.G., et al. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 720–726, 2013.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America**, [s.l.], v. 107, n. 26, p.11971-11975, 21 jun. 2010.

DONALDSON, G. P.; LEE, S. M.; MAZMANIAN, S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.20-32, jan. 2016.

DONG, Y. et al. Managing Anxiety in the Medically Ill. **Psychiatric Times**, [s.l.], p.1-6, jan. 2015.

ECKBURG, P. B. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. **Science**, [s.l.], v. 308, n. 5728, p.1635-1638, 10 jun. 2005.

EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. **Clinical Psychopharmacology And Neuroscience**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.239-244, 31 dez. 2015.

FAO;WHO. **Codex Alimentarius. Milk and Milk Products. Second edition.** Rome, 2011.

FAO; WHO. Health and Nutrition Properties of Probiotics in food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. p. 1–4, 2001.

FARMER, A. D.; RANDALL, H. A.; AZIZ, Q. It's a gut feeling: How the gut microbiota affects the state of mind. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 592, n. 14, p.2981-2988, 15 jul. 2014.

FARNWORTH, E. R. Kefir – a complex probiotic. **Food Science And Technology Bulletin: Functional Foods**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-17, 4 abr. 2005.

FIORDA, F. A. et al. Development of kefir-based probiotic beverages with DNA protection and antioxidant activities using soybean hydrolyzed extract, colostrum and honey. **Lwt - Food Science And Technology**, [s.l.], v. 68, p.690-697, maio 2016.

FOOKS, L. J.; FULLER, R.; GIBSON, G. R. Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. **International Dairy Journal**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.53-61, jan. 1999.

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

FRANK, D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America**, [s.l.], v. 104, n. 34, p.13780-13785, ago. 2007.

FREITAS-FERRARI, M. C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. **Progress In Neuropsychology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.565-580, maio 2010.

GEMECHU, T. Review on lactic acid bacteria function in milk fermentation and preservation. **African Journal Of Food Science**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.170-175, abr. 2015.

GIBSON, E. L. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 89, n. 1, p.53-61, ago. 2006.

GILL, S. R. et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. **Science**, [s.l.], v. 312, n. 5778, p.1355-1359, 2 jun. 2006.

GILLOCK, K. L. et al. Posttraumatic stress disorder in primary care: prevalence and relationships with physical symptoms and medical utilization. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 27, n. 6, p.392-399, 2005.

GONÇALVES, D. A. et al. Brazilian multicentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p.623-632, mar. 2014.

GONG, J.; YANG, C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. **Food Research International**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.916-929, out. 2012.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The Human Microbiome: Our Second Genome. **Annual Review Of Genomics And Human Genetics**, [s.l.], v. 13, p.151-170, 2012.

GROSS, R. et al. Social anxiety disorder in primary care. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.161-168, maio 2005.

GRUNBERG, N. E.; STRAUB, R. O. The role of gender and taste class in the effects of stress on eating. **Health Psychology**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.97-100, 1992.

GRUNDY, D. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 130, n. 5, p.1391-1411, abr. 2006.

HADISAPUTRO, S. et al. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. **Acta Med Indonesiana**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.100-104, abr. 2012.

HERTZLER, S. R.; CLANCY, S. M. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. **Journal Of The American Dietetic Association**, [s.l.], v. 103, n. 5, p.582-587, maio 2003.

HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207–214, 2012.

HUSE, S. M. et al. A Core Human Microbiome as Viewed through 16S rRNA Sequence Clusters. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.1-12, 13 jun. 2012.

INOUE, Y.; SHIMOJO, N. Microbiome/microbiota and allergies. **Seminars In Immunopathology**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.57-64, out. 2014.

STOPA, S. R. et al. P Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 170-180, jun. 2015.

ISHIBASHI, N.; YAMAZAKI, S. Probiotics and safety. **American Journal Of**

Clinical Nutrition, [s.l.], v. 73, p.465-470, jul. 2001.

ISSAKIDIS, C. et al. Modelling the population cost-effectiveness of current and evidence-based optimal treatment for anxiety disorders. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.19-35, jan. 2004.

JENKINS, R. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain--strategy and methods. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 27, p.775-789, 1997.

KAILASAPATHY, K.; CHIN, J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. **Immunology And Cell Biology**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.80-88, 15 fev. 2000.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.8-19, jan. 1994.

KESSLER, R. C. et al. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 6, p.617-627, jun. 2005.

KESSLER, R. C. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. **International Journal Of Methods In Psychiatric Research**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.169-184, 1 set. 2012.

KHODOR, S. A.; SHATAT, I. F. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. **Pediatric Nephrology**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.921-931, 29 abr. 2016.

KOMATSU, T. R.; BURITI, F. C. A.; SAAD, S. M. I. Inovação, persistência e criatividade superando barreiras no desenvolvimento de alimentos probióticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.329-347, 2008.

KROENKE, K. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. **Annals Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 146, n. 5, p.317-325, mar. 2007.

KUROKAWA, K. et al. Comparative Metagenomics Revealed Commonly Enriched Gene Sets in Human Gut Microbiomes. **Dna Research**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.169-181, 2007.

LAI, J. S. et al. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. **American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 99, n. 1, p.181-197, jan. 2014.

LEDERBERG, J.; MCCRAY A. T. 'Ome sweet 'omics—a genealogical treasury of words. **Scientist**, v. 15, 2001.

LEE, M. Y. et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. **Immunobiology**, [s.l.], v. 212, n. 8, p.647-654, 2007.

LEY, R. E.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. **Cell**, [s.l.], v. 124, n. 4, p.837-848, fev. 2006.

LIU, Y. W. et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. **Brain Research**, [s.l.], v. 1631, p.1-12, jan. 2016.

LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. The healthy human microbiome. **Genome Medicine**, v. 8, p. 51, 2016.

MACHADO, A. B. F.; OLIVEIRA, M. N. V.; CARMO, A. P. Como estudar a Microbiota Intestinal Humana. In: MACHADO, A. B. F.; MOREIRA, A. P. B.; ROSA, D. D.; PELUZIO, M. C. G.; TEIXEIRA, T. F. S. Microbiota Gastrintestinal: Evidências de sua influência na saúde e na doença. Rio de Janeiro: Rubio, p. 16-32, 2015.

MACKIE, R. I.; SGHIR, A.; GASKINS, H R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. **The American Society For Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 69, n. 5, p.1035-1045, maio 1999.

MAQSOOD, R.; STONE, T. W. The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 41, n. 11, p.2819-2835, ago. 2016.

MARAGNO, L. et al. Prevalência de transtornos mentais comuns em populações atendidas pelo Programa Saúde da Família (QUALIS) no Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p.1639-1648, ago. 2006.

MARETTE, A.; PICARD-DELAND, E. Yogurt consumption and impact on health: focus on children and cardiometabolic risk. **American Journal Of Clinical**

Nutrition, [s.l.], v. 99, n. 5, p.1243-1247, mar. 2014.

MARINI, S. et al. Inflammatory markers and suicidal attempts in depressed patients: A review. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.583-594, dez. 2016.

MARTÍN, R. et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. **Trends In Food Science & Technology**, [s.l.], v. 15, n. 3-4, p.121-127, mar. 2004.

MAYER, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 12, n. 8, p.453-466, jul. 2011.

MELLO, M. F.; MELLO, A. A. F.; KOHN, R. Epidemiologia da saúde mental no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Porto Alegre, v. 24, n. 8, 2007.

METZLER, D. H.; MAHONEY, D.; FREEDY, J. R. Anxiety Disorders in Primary Care. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.245-261, jun. 2016.

MITSOU, E. K. et al. Fecal microflora of Greek healthy neonates. **Anaerobe**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.94-101, abr. 2008.

MOLONEY, R. D. et al. The microbiome: stress, health and disease. **Mammalian Genome**, [s.l.], v. 25, n. 1-2, p.49-74, 2014.

MOOS, W. H. et al. Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. **Bioresearch Open Access**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.137-145, 2016.

MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 4, p.317-327, jun. 2014.

MOZAFFARIAN, D. et al. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 25, p.2392-2404, jun. 2011.

MUNHOZ, T. N. et al. A nationwide population-based study of depression in Brazil. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 192, p.226-233, mar. 2016.

MYLES, I. A. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. **Nutrition Journal**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-17, 2014.

NELSON, M. H. et al. Harnessing the Microbiome to Enhance Cancer Immunotherapy. **Journal Of Immunology Research**, [s.l.], v. 2015, p.1-12, 2015.

O'BRIEN, J. et al. Safety evaluation of probiotics. **Trends In Food Science & Technology**, [s.l.], v. 10, n. 12, p.418-424, 1999.

O'MAHONY, L. et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 128, n. 3, p.541-551, mar. 2005.

OSTADRAHIMI, A. et al. Effect of pProbiotic fermented milk (Kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients : a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Iranian Journal of Public Health**, v. 44, n. 2, p. 228–237, 2015.

OTLES, S.; CAGINDI, O. Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects. **Pakistan Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.54-59, 2003.

PARVEZ, S. et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. **Journal Of Applied Microbiology**, [s.l.], v. 100, n. 6, p.1171-1185, jun. 2006.

PELAEZ, A. M. L. Estudio de la capacidad de los microorganismos del kefir, para inhibir el desarrollo fúngico y para secuestrar micotoxinas. 2013. 260f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 2013.

PENDERS, J. et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. **Pediatrics**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.511-521, ago. 2006.

PSALTOPOULOU, T. et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 4, p.580-591, 2013.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, [s.l.], v. 464, n. 7285, p.59-65, mar. 2010.

RAHE, C.; UNRATH, M.; BERGER, K. Dietary patterns and the risk of depression in

adults: a systematic review of observational studies. **European Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 53, n. 4, p.997-1013, 2014.

RIBEIRO, A. A. et al. Microbioma Humano: Uma Interação Predominantemente Positiva?. **Uningá Review**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.38-43, 2014.

RIEDER, R. et al. Microbes and mental health: A review. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], p.1-32, jan. 2017.

RODRIGUES, K. L. et al. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.404-408, maio 2005.

ROMIJN, J. A. et al. Gut - brain axis. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, [s.l.], v. 11, n. 4, p.518-521, jul. 2008.

ROY-BYRNE, P. P. et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.208-225, maio 2008.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p.1-16, mar. 2006.

SAARELA, M. et al. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. **Journal Of Biotechnology**, [s.l.], v. 84, n. 3, p.197-215, dez. 2000.

SANDERS, M. E. How Do We Know When Something Called “ Probiotic ” Is Really a Probiotic? A Guideline for Consumers and Health Care Professionals. **Functional Food Reviews**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 3–12, 2009.

SANTOS, É. G.; SIQUEIRA, M. M. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p.238-246, 2010.

SARTOR, R. B. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 134, n. 2, p.577-594, fev. 2008.

SEKIROV, I. et al. Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 90, n. 3, p.859-904, jul. 2010.

SHI, L. H. et al. Beneficial Properties of Probiotics. **Tropical Life Sciences**

Research, [s.l.], v. 27, n. 2, p.73-90, 2016.

SILVA, M. T. et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.]v. 36, n. 3, p. 262–270, 2014.

SIMON, G. E. et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.32-39, jan. 2008.

STEIN, M. B. et al. Posttraumatic stress disorder in the primary care medical setting. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.] v. 22, n. 4, p. 261–269, 2000.

SWEDO, S. E. et al. New developments in childhood affective and anxiety disorders. **Current Problems In Pediatrics**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.12-38, jan. 1994.

TORRES, S. J.; NOWSON, C. A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. **Nutrition**, [s.l.], v. 23, n. 11-12, p.887-894, nov. 2007.

TREMBLAY, A.; PANAHI, S. Yogurt Consumption as a Signature of a Healthy Diet and Lifestyle. **The Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 147, n. 7, p.1476-1480, jun. 2017.

TURNBAUGH, P. J. et al. The Human Microbiome Project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, [s.l.], v. 449, n. 7164, p.804-810, out. 2007.

UCHIDA, M. et al. Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, [s.l.], v. 17, n. 9, p. 980–988, 2010.

URSELL, L. K. et al. Defining the human microbiome. **Nutrition Reviews**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.38-44, ago. 2012.

VINDEROLA, G. et al. Effects of kefir fractions on innate immunity. **Immunobiology**, [s.l.], v. 211, n. 3, p.149-156, abr. 2006.

VRESE, M.; SCHREZENMEIR, J. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology** , [s.l.], v. 111, p.1-66, 2008.

WALTER, J. Ecological Role of Lactobacilli in the Gastrointestinal Tract: Implications for Fundamental and Biomedical Research. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 74, n. 16, p.4985-4996, jun. 2008.

WANG, H. et al. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. **Nutrition Research**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.18-26, jan. 2013.

WANG, H. et al. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. **Journal Of Neurogastroenterology and Motility**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.589-605, out. 2016.

WANG, P. S. et al. Twelve-Month Use of Mental Health Services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 6, p.629-640, jun. 2005.

WANG, Y.; KASPER, L. H. The role of microbiome in central nervous system disorders. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 38, p.1-12, maio 2014.

WANG, Z. K.; YANG, Y. S. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 19, n. 10, p.1541-1550, 2013.

WHITMAN, W. B.; COLEMAN, D. C.; WIEBE, W. J. Prokaryotes: the unseen majority. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.] v. 95, n. 12, p. 6578–6583, 1998.

WHO. Depression [Internet]. n. 369, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

WHO. Depression and other common mental disorders Global: health estimates. **World Health Organization**, p. 1–24, 2017.

WHO. Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization. **World Health Organization**, p. 11–29, 2010.

WHO. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice. **World Health Organization**, p. 5–60, 2004.

WIKOFF, W. R. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 106, n. 10, p.3698-3703, 20 fev. 2009.

YANNAKOULIA, M. et al. Eating habits in relations to anxiety symptoms among

apparently healthy adults. A pattern analysis from the ATTICA Study. **Appetite**, [s.l.], v. 51, n. 3, p.519-525, nov. 2008.

ZELLNER, D. A. et al. Food selection changes under stress. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 87, n. 4, p.789-793, abr. 2006.

**6 ARTIGO DE REVISÃO A SER SUBMETIDO AO JOURNAL CRITICAL
REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E
ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Patrícia Chrisóstomo Dias

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Nutrição, Porto Alegre, Brasil

Suelen Dallanora

Programa de Residência Multiprofissional, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre, Brasil

Roberta Hack Mendes

UCD Institute of Food and Health, University College Dublin, Belfield, Dublin, Ireland

Martine Elisabeth Kienzle Hagen

Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Centro de
Estudos em Alimentação e Nutrição – HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brasil

CONTATO: patchrisostomoo@gmail.com

RESUMO

Introdução: Transtornos psicológicos tornaram-se uma grande preocupação na saúde pública na última década. Dados da prevalência global indicam que 4,4% da população tenha transtorno depressivo e 3,6% transtorno de ansiedade. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito de probióticos na saúde mental em seres humanos. **Métodos:** Buscamos no PubMed, LILACS, EMBASE e Cochrane Library ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação probiótica na saúde mental. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração de dados. A pesquisa incluiu estudos publicados entre 2010 e 2017 em inglês ou português. **Resultados:** Dos 251 artigos identificados, 5 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos neste estudo. A dosagem probiótica foi de 10^7 a 10^9 /UFC e os micro-organismos mais utilizados como intervenção foram *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*. **Conclusões:** A suplementação probiótica apresentou efeito positivo reduzindo sintomas de depressão e humor triste (agressivos e ruminativos), sofrimento psicológico e melhora da saúde mental em indivíduos saudáveis ou não. Apenas um estudo relatou que os probióticos não apresentaram efeito sobre os sintomas de depressão. Entretanto, pesquisas futuras com ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais são necessários para determinar a eficácia dos probióticos.

Palavras chave: probióticos, microbioma intestinal, saúde mental, depressão, ansiedade, psicobióticos

INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis, na última década, tornaram-se uma grande preocupação na saúde pública, sendo representadas em grande parte pelo aumento dos índices de transtornos psicológicos (Schmidt et al. 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 450 milhões de pessoas sofrem de transtorno mental atualmente, ou seja, uma pessoa em cada quatro será afetada em algum estágio da vida (WHO 2001). Dados da prevalência global indicam que 4,4% da população tenha transtorno depressivo e 3,6% transtorno de ansiedade (WHO 2017). No Brasil, cerca de 5,8% da população sofre de depressão e 9,3% de ansiedade – um total de 11,5 e 18,6 milhões de casos registrados, respectivamente (WHO 2017). Estima-se que a depressão seja a segunda doença mais comum no mundo reconhecida até 2020 (WHO 2010).

Existem diversos fatores que afetam o indivíduo, levando ao sofrimento emocional, ao comprometimento da qualidade de vida (WHO 2002) e a implicações socioeconômicas significativas, onde pequena parte destes é identificada e tratada adequadamente (Maragno et al. 2006). As doenças mentais são, frequentemente, associadas a períodos prolongados de tratamento, desemprego (por períodos longos ou curtos) e perda de produtividade, levando a um aumento geral dos custos nos serviços de saúde (WHO 2017). Apesar de não se ter o conhecimento da etiologia precisa dos distúrbios, desequilíbrios químicos no cérebro têm sido identificados na depressão e na ansiedade, por exemplo, aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e proteína C reativa (Marini et al. 2016); redução de neurotransmissores (serotonina, norepinefrina, dopamina), alterações nas vias neuroendócrinas, como aumento do e inflamação (Rieder et al. 2017). Alguns estudos observaram que o aumento de Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6) e concentrações anormais de cortisol conduzem a uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), podendo gerar perturbações depressivas (Schiepers et al. 2005; Pariante & Lightman 2008) e outros transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse (Sherwin et al. 2016).

A microbiota intestinal pode ter uma papel importante como estratégia no tratamento da depressão e ansiedade. Bactérias que compõem a microbiota humana ajudam na absorção de nutrientes (Sherwin et al. 2016), no desenvolvimento do sistema imunológico e, também, podem afetar processos psicológicos do hospedeiro (Hayley et al. 2016). Probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando

administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO & WHO 2001). Os “psicobióticos” são organismos vivos que, quando ingeridos, em quantidades suficientes, produzem benefícios para a saúde em pacientes com doença mental (Dinan et al. 2013). *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os gêneros bacterianos mais utilizados para modificar e diversificar a microbiota intestinal (Vrese & Schrezenmeir 2008). Há estudos que afirmam que a suplementação probiótica tem efeito positivo no humor e na ansiedade (Messouadi et al. 2011), na modulação das funções do eixo HPA (Schmidt et al. 2015) e na alteração do funcionamento do SNC (Tillisch et al. 2013). A modulação do eixo intestino-cérebro tem sido avaliada para tratar distúrbios de ansiedade e depressão pela capacidade de interação entre o intestino e o cérebro e a habilidade de desenvolver distúrbios mentais (Shi et al. 2016). Apesar de existirem poucos estudos sobre o uso de probióticos em distúrbios psicológicos, alguns autores têm demonstrado efeitos positivos em modelos animais (Arseneault-Bréard et al. 2012; Desbonnet et al. 2008). Sendo assim, é importante investigar estratégias de intervenção eficazes e medidas de prevenção associadas à saúde mental para uma melhora na qualidade de vida. O presente estudo tem como objetivo revisar, de forma sistemática, as pesquisas disponíveis na literatura científica em relação ao efeito da suplementação de probióticos sobre a saúde mental em humanos.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações da ferramenta da Colaboração Cochrane (Higgins & Green 2008) e baseou-se nos itens do checklist do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e MetaAnalysis (PRISMA) (Moher et al. 2009). O protocolo de realização da presente revisão encontra-se registrado no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/CRD42017067470>).

A pesquisa na literatura científica foi realizada por dois revisores independentes (P.D e S.D) nos seguintes bancos de dados: PubMed, EMBASE (Excerpta Medica Database), Cochrane Library (Central) e LILACS. A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores (seções MESH e outros termos de entrada) relacionados a probióticos e saúde mental: *mental health OR mood disorders OR depression OR depressive disorder OR depression symptoms OR anxiety OR anxiety disorder AND probiotic AND probiotics AND psychobiotic AND Lactobacillus AND Bifidobacterium*.

A estratégia de pesquisa descrita acima foi utilizada para identificar estudos no PubMed. Consultas semelhantes foram empregadas para os outros bancos de dados. Uma pesquisa complementar no Google Scholar também foi realizada para garantir que nenhum estudo fosse perdido.

Para a elaboração da pergunta de análise, utilizou-se o método PICOS: população (humanos adultos, ambos os sexos, 21 a 60 anos incompletos), intervenção (probióticos), comparação (placebo), desfecho (saúde mental), desenho do estudo (ensaio clínico e randomizado). A pesquisa em bases de dados foi realizada em dezembro de 2016 até abril de 2017.

A primeira etapa da revisão consistiu em análise dos títulos. Foram lidos os resumos dos estudos selecionados e, após, os artigos foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram: 1) ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o efeito da suplementação probiótica na saúde mental; 2) publicados em português e inglês; 3) artigos mais recentes, publicados entre os anos de 2010 a 2017, pois o assunto foi pouco estudado até o momento. Foram excluídos estudos de revisão, capítulo de livros, resumos de congressos, estudos não publicados ou em andamento, estudos escritos em idiomas que não sejam português ou inglês, além de estudos realizados com animais. Todos os artigos que claramente não preencheram os critérios de inclusão foram rejeitados.

A extração dos dados, de cada estudo incluído nesta revisão, também foi realizada de forma independente por dois investigadores (P.D e S.D), utilizando um instrumento padronizado. Foram extraídos os seguintes dados: autores, revista, objetivo, tamanho da amostra, delineamento, critérios de inclusão e exclusão, metodologia e resultados de interesse.

A qualidade metodológica de cada estudo incluído na revisão foi avaliada de acordo com os critérios da Colaboração Cochrane (Higgins & Green 2008). Esta ferramenta classifica os estudos ECR como de baixo risco (se a maioria das informações é classificada como tendo um baixo risco de viés), risco incerto (se a informação impõe alguma dúvida sobre os resultados) ou de alto risco (se a proporção de risco elevado enfraquece seriamente a confiança na interpretação dos resultados).

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados resultou em 251 artigos relacionados às palavras-chave. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 5 artigos foram selecionados da base PubMed de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Não foram encontrados artigos diferentes nas demais bases de dados, os que foram encontrados, eram duplicatas dos já encontrados no PubMed. O fluxograma com a seleção de artigos é apresentado na Figura 1.

Todos os estudos incluídos nesta revisão eram do tipo ECR e escritos no idioma inglês. O ano de publicação dos artigos variaram entre 2011 e 2017. Os estudos foram realizados: no Irã (Akkasheh et al. 2016; Mohammadi et al. 2016), na Holanda (Steenbergen et al. 2015), na França (Messaoudi et al. 2011) e na Nova Zelândia (Romijn et al. 2017). O número amostral variou entre 40 a 79 pacientes com duração oscilando de 30 dias a 8 semanas. Apenas um estudo (Mohammadi et al. 2016) foi dividido aleatoriamente em três grupos (triplo-cego) para receber 100g/dia de iogurte probiótico mais uma cápsula placebo ou 100g/dia de iogurte convencional mais uma cápsula probiótica ou 100g/dia de iogurte convencional mais uma cápsula placebo. A dosagem probiótica foi de 10^7 a 10^9 /UFC e os micro-organismos mais utilizados como intervenção foram predominante do gênero *B. longum*, *L. acidophilus* e *L. casei*. Na Tabela 2 são apresentados os resultados sintetizados em ordem cronológica.

A avaliação do risco de viés dos ECR é mostrada na Tabela 1. Dois dos estudos incluídos atenderam a todos os critérios estabelecidos pela Colaboração Cochrane para avaliação de qualidade metodológica. Todos os estudos forneceram descrições detalhadas do método utilizado para a geração de sequência aleatória, enquanto apenas 3 estudos descreveram o método usado para o ocultação de alocação em detalhes. O cegamento da avaliação dos resultados foi descrito em 4 estudos, mas estes não descreveram todas as medidas utilizadas para cegamento. A descrição de perdas e exclusões dos participantes, foram fornecidas em todos os estudos. Apenas 3 estudos apresentaram intenção de tratar.

Efeito nos sintomas psicológicos

Quatro estudos (Mohammadi et al. 2016; Messaoudi et al. 2011; Steenbergen et al. 2015; Romijn et al. 2017) focaram-se nos efeitos da suplementação probiótica em ansiedade, estresse ou sintomas depressivos em jovens adultos e adultos.

Messaoudi et al. (2011), relataram que a suplementação probiótica (*Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175) durante 30 dias reduziu, significativamente, os escores da Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar global (EDAH) de ansiedade e depressão ($P < 0,03$); a pontuação na Lista de Verificação de Sintomas de Hopkins (LVSH-90) do índice global de severidade ($P < 0,05$), depressão ($P < 0,05$), raiva-hostilidade ($P < 0,02$) e somatização ($P < 0,03$), o sentimento de culpa ($P = 0,01$) e o escore de solução de problemas ($P < 0,04$) na Lista de Verificação de Cognições (LVC). Porém, não foram observadas diferenças significativas para a Escala de Estresse Percebido (EEP), após a intervenção probiótica. Com resultados semelhantes, Steenbergen et al. (2015) após 4 semanas de suplementação probiótica multiespécies, por meio de um sachê contendo *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 e *Lactobacillus lactis* (W19 e W58) apresentaram diferenças significativas na média do efeito do tratamento entre as avaliações do Índice de Sensibilidade da Depressão de Lieden (ISDL), pré e pós-intervenção, ou seja, reduziu a pontuação global ($P < 0,001$), agressão ($P < 0,01$) e ruminação ($P < 0,001$).

Akkasheh et al. (2015) avaliaram os efeitos da suplementação probiótica sobre ansiedade ou sintomas depressivos em indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM). Distribuíram aleatoriamente 40 pacientes com depressão durante 8 semanas recebendo cápsula probiótica contendo *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/g) ou placebo, e foram avaliados pré e pós-tratamento utilizando o Inventário de Depressão de Beck (IDB). Como resultado, a suplementação probiótica diminuiu significativamente a pontuação do IDB ($P = 0,001$) indicando uma melhora geral dos sintomas. Em outro estudo, Mohammadi et al. (2016), 70 trabalhadores petroquímicos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos recebendo: (1) iogurte probiótico (*Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium lactis* BB1) + cápsula placebo; (2) cápsula probiótica (*Lactobacillus casei* (3×10^3 UFC/g), *Lactobacillus acidophilus* (3×10^7 UFC/g), *Lactobacillus rhamnosus* (7×10^9 UFC/g), *Lactobacillus bulgaricus* (5×10^8 UFC/g), *Bifidobacterium breve* (2×10^{10} UFC/g), *Bifidobacterium longum* (1×10^9 UFC/g), *Streptococcus thermophilus* (3×10^8 UFC/g)) + iogurte convencional, e (3) iogurte convencional (*Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*) + cápsula placebo. Observou-se melhora significativa no escore do Questionário de Saúde

Geral(QSG) nos grupos que receberam iogurte probiótico (P=0,007) e cápsula probiótica (P=0,001) e, também, melhora no escore do Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (EDAEE) no grupo que recebeu iogurte probiótico (P=0,02) e cápsula probiótica (P=0,006).

Apenas no estudo de Romijn et al. (2017) não foi encontrada diferença estatística entre os grupos que tomaram um sachê por dia contendo *Lactobacillus helveticus* R005 e *Bifidobacterium longum* R0175 durante 8 semanas, em qualquer questionário psicológico aplicado. Na tabela 2 estão representados os estudos e os desfechos psicológicos.

Biomarcadores Clínicos

Quatro estudos (Messaoudi et al. 2011; Akkasheh et al. 2015; Mohammadi et al. 2016; Romijn et al. 2017) realizaram a avaliação de biomarcadores clínicos. Um estudo (Steenbergen et al. 2015) apenas utilizou questionários psicológicos. Mohammadi et al. (2016) não observaram diferenças significativas nas concentrações de quinurenina, triptofano, neuropeptídeo Y, cortisol e ACTH entre os grupos que receberam (1) iogurte probiótico (*Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium lactis* BB1) + cápsula placebo; (2) cápsula probiótica (*Lactobacillus casei* (3×10^3 UFC/g), *Lactobacillus acidophilus* (3×10^7 UFC/g), *Lactobacillus rhamnosus* (7×10^9 UFC/g), *Lactobacillus bulgaricus* (5×10^8 UFC/g), *Bifidobacterium breve* (2×10^{10} UFC/g), *Bifidobacterium longum* (1×10^9 UFC/g), *Streptococcus thermophilus* (3×10^8 UFC/g)) + iogurte convencional, e (3) iogurte convencional (*Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*) + cápsula placebo. No estudo do Messaoudi et al. (2011) unicamente o cortisol urinário 24h foi avaliado, geralmente citado como “hormônio do estresse”. Foi observada diferença significativa na concentração do cortisol urinário (ng/ml) no grupo que recebeu o suplemento probiótico (*Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175) após a intervenção [mediana inicial: 50,5 (39,8 – 68); mediana final: 43,7 (29,2 – 56,6), P=0,04].

Akkasheh et al. (2015) observaram redução significativa nas concentrações séricas de insulina ($-2,3 \pm 4,1$ vs $-106,8 \pm 190,7$ $\mu\text{mol/L}$, P=0,02), na resistência à insulina ($-0,6 \pm 1,2$ vs $0,6 \pm 2,1$, P=0,03) e na proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) ($-1138,7 \pm 2274,9$ vs $188,4 \pm 1455,5$ ng/mL, P=0,03) após a suplementação com probiótico em comparação com o placebo. Além disso, a utilização de cápsula probiótica contendo *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 UFC/g) e

Bifidobacterium bifidum (2×10^9 UFC/g) resultou num aumento significativo das concentrações plasmáticas de glutathiona (GSH) ($1,8 \pm 83,1$ vs $-106,8 \pm 190,7$ $\mu\text{mol/L}$, $P=0,02$), em comparação ao grupo placebo. Por fim, Romjin et al. (2017) não encontrou diferenças significativas nas concentrações basais de PCR-us, IL-1 β , IL-6, TNF- α , vitamina D e BDNF entre o grupo probiótico (sachê contendo *Lactobacillus helveticus* R005 e *Bifidobacterium Longum* R0175) e placebo durante o período de intervenção. Na tabela 3 estão representados os estudos e os desfechos psicológicos no grupos.

Ingestão alimentar

Dois estudos (Akkasheh et al. 2015; Mohammadi et al. 2016) avaliaram a ingestão alimentar. Akkasheh et al. (2015) não encontraram diferenças significativas na ingestão de energia, carboidratos, proteínas, gorduras, ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos poliinsaturados (PUFA), ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), colesterol, fibra dietética, magnésio, manganês e zinco entre o grupo probiótico (*Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/g) e placebo, após a aplicação do registro alimentar de três dias durante a intervenção. Mohammadi et al (2016) também não encontraram diferenças significativas durante o período de intervenção e ao longo do estudo separadamente em cada grupo na ingestão de energia, gordura, AGS, PUFA, MUFA, colesterol, fibra alimentar total, vitamina C, zinco, magnésio, manganês e selênio entre os grupos que receberam (1) iogurte probiótico (*Lactobacillus acidophilus* LA5 e *Bifidobacterium lactis* BB1) + cápsula placebo; (2) cápsula probiótica (*Lactobacillus casei* (3×10^3 UFC/g), *Lactobacillus acidophilus* (3×10^7 UFC/g), *Lactobacillus rhamnosus* (7×10^9 UFC/g), *Lactobacillus bulgaricus* (5×10^8 UFC/g), *Bifidobacterium breve* (2×10^{10} UFC/g), *Bifidobacterium longum* (1×10^9 UFC/g), *Streptococcus thermophilus* (3×10^8 UFC/g)) + iogurte convencional, e (3) iogurte convencional (*Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*) + cápsula placebo.

DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, os resultados dos estudos incluídos demonstraram que a suplementação probiótica pode trazer benefícios sobre os parâmetros qualitativos e quantitativos de saúde mental, no humor, na ansiedade e sintomas TDM. Apesar da limitação de estudos sobre o uso de probióticos na melhora da depressão e ansiedade em

humanos, a maioria dos estudos encontrou resultados positivos, seja em indivíduos saudáveis ou não.

Bifidobacterium longum, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* foram os micro-organismos mais utilizados nos estudos na composição do probiótico, seja em cápsula ou sachê, em conjunto com as demais cepas (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são consideradas bactérias benéficas e apresentam melhora na barreira imunológica do intestino, diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias e promoção da microbiota equilibrada (Inoue & Shimojo 2015). Além disso, a administração destes probióticos podem reduzir sintomas gastrointestinais em indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável (O'Mahony et al. 2005; Whorwell et al. 2006). No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para avaliars as cepas individualmente para identificação de quais são benéficas na saúde mental (Wallace & Milev 2017).

Em geral, os estudos disponíveis, indicaram que o uso de suplementos probióticos contendo *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, é eficaz na saúde mental, equilibrando biomarcadores metabólicos e neuroquímicos. Neste estudo, a dosagem utilizada foi de 10^7 e 10^9 UFC na maioria dos estudos que mostraram um efeito na depressão e ansiedade. A ingestão do probiótico num período de 4 ou 8 semanas é aparentemente suficiente para gerar resultados satisfatórios, apesar do período de intervenção ideal para ver os efeitos específicos dos probióticos ser ainda desconhecida (Wallace & Milev 2017). Além disso, o uso de questionários psicológicos e/ou escalas de estudos com humanos, não aferindo em conjunto com a avaliação de biomarcadores, dieta e medicamentos, pode resultar em viéses. Por isso, é importante ter cuidado na interpretação dos resultados.

Com o reconhecimento e exploração do microbioma intestinal humano e sua relação com a comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro, novos tratamentos para a modificação da concentração bacteriana intestinal benéfica para a saúde do hospedeiro tem sido explorada com o uso de suplementos probióticos, modificando sintomas de depressão e ansiedade (Foster & Neufeld 2013). A maior parte das pesquisas sobre a comunicação entre o intestino e o cérebro e os benefícios do probióticos no comportamento e modificação do desequilíbrio químico no cérebro são

realizadas em animais (Desbonnet et al. 2010; Bravo et al. 2011; Liu et al. 2016). Porém estudos com humanos também confirmam os benefícios da suplementação probiótica nas doenças mentais. Por exemplo, Rao et al. (2009) mostraram que a suplementação probiótica contendo *Lactobacillus casei* durante 8 semanas em pacientes com Síndrome da Fadiga Crônica diminuiu significativamente os sintomas de ansiedade. Além disso, o tratamento probiótico mostrou aumento de *Bifidobacteria spp* e *Lactobacillus spp* fecal. De forma semelhante, um estudo realizado com 132 adultos saudáveis, durante 3 semanas, utilizando a mesma cepa em uma bebida láctea, tiveram melhora do humor, apresentando escore baixo na dimensão deprimido/exaltado, após a ingestão do probiótico (Benton, Williams and Brown 2007).

Barret et al. (2012) analisaram a capacidade das bactérias intestinais do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na produção de GABA já que, a sua disfunção ocasiona sintomas de depressão e ansiedade. Amostras fecais foram obtidas de adultos saudáveis e, a partir das células fecais, as bactérias foram cultivadas sob condições anaeróbicas e suplementadas. Como resultado, a produção de GABA foi mais eficiente com *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium* entre as cepas testadas, apesar da produção de GABA em bifidobactérias apresentar variação entre as espécies. Nishihira et al. (2014) mostraram que a ingestão de iogurte contendo *Lactobacillus gasseri* e *Bifidobacterium longum* entre indivíduos saudáveis (69 homens e 155 mulheres), durante 12 semanas, resultou em uma melhora significativa nas concentrações séricas de ACTH naqueles que receberam probióticos em relação ao placebo. Resultados semelhantes foram encontrados após a suplementação de sachês probióticos contendo *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* durante 30 dias em pessoas saudáveis, melhorando significativamente a saúde mental (Chamari et al. 2008). Apesar de apenas um estudo (Romijn et al. 2017) incluído nesta revisão não encontrar efeito significativo da intervenção probiótica, algumas limitações devem ser consideradas, como: A falta da análise do microbioma intestinal, o tamanho da amostra, o tempo de duração da intervenção, a cronicidade, a gravidade, a resistência ao tratamento ou as cepas utilizadas.

Nesta revisão, evidenciou-se que a suplementação probiótica levou à diminuição significativa de cortisol, concentrações séricas de insulina, resistência à insulina, PCR-us e aumento significativo das concentrações plasmáticas de GSH. No estudo de Takada et al. (2016) verificou-se que a ingestão de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* Shirota durante 8 semanas reduziu significativamente as concentrações de cortisol

em estudantes saudáveis. Em uma revisão sistemática sobre a modulação da homeostase da glicose em animais e humanos, dezesseis estudos relataram melhorias significativas em pelo menos um parâmetro relacionado à homeostase de glicose (Firouzi et al. 2013). No estudo de Zarrati et al. (2014) observaram que a ingestão de iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* e *Lactobacillus casei* durante 8 semanas reduziu significativamente as concentrações de PCR-us nos indivíduos com sobrepeso e obesidade. Com o mesmo resultado, também foi observado diminuição significativa da PCR-us após a ingestão do iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* La5 e *Bifidobacterium animalis* BB12 em gestantes durante 8 semanas (Asemi et al. 2011). Em relação ao hormônio GSH, pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 após ingestão de probióticos durante 8 semanas (Asemi et al. 2014) e ratos após ingestão de *Lactobacillus plantarium* durante 14 dias (Lutgendorff et al. 2008), tiveram aumento significativo nas concentrações de GSH.

Além da ingestão de probióticos, o padrão alimentar é essencial para o estabelecimento das espécies comensais dominantes no hospedeiro. Comportamentos modificáveis de estilo de vida, como a dieta, tem sido foco potencial no desenvolvimento de transtornos da saúde mental (Meegan et al. 2017). O consumo de fibras alimentares é um determinante importante da composição microbiana, pois resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta, aumento na diversidade bacteriana e prevenindo o estabelecimento de algumas bactérias intestinais potencialmente patogênicas (Scheppach et al. 2001). Estudos com a dieta mediterrânea, considerada o padrão de alimentação saudável, apontam um efeito benéfico na microbiota do hospedeiro e, por sua vez, na saúde e bem-estar (Del Chierico et al. 2014).

No estudo de Fillipo et al. (2010), comparando a microbiota fecal de crianças europeias e africanas, foram observadas diferenças significativas na composição microbiana intestinal. No mesmo estudo, a dieta das crianças africanas era predominantemente vegetariana, apresentando maior diversidade microbiana e presença de bactérias anti-inflamatórias, não presentes nas crianças europeias que consumiam uma dieta ocidental (rica em proteína animal, açúcar, amido e gordura e baixo em fibra). Este padrão dietético caracteriza-se por um aumento do gênero *Bacteroides* e diminuição das bactérias pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* enquanto nas dietas que possuem um baixo teor de gorduras e alto conteúdo em fibras, há dominância de bactérias do gênero *Prevotella* (Wu et al. 2011). Noguchi et al. (2013) investigaram o padrão alimentar e sintomas depressivos (físicos, psiquiátricos e de

ansiedade) em 166 indivíduos diagnosticados com depressão unipolar e bipolar e, os resultados mostraram que, a baixa ingestão de vegetais e produtos de peixe, apresentou uma relação inversa com sintomas físicos e psiquiátricos, na depressão bipolar, em homens. No estudo prospectivo de Jacka et al. (2011) investigaram a relação entre as medidas de qualidade da dieta e a saúde mental de 3040 adolescentes. Neste estudo, observaram que melhorias na qualidade da dieta, refletiram na saúde mental ao longo do período de acompanhamento. O padrão alimentar saudável, incluindo a dieta mediterrânea, é inversamente relacionado com o risco de desenvolver o transtorno depressivo (Sánchez-Villegas et al. 2009). Observar o efeito de nutrientes e alimentos individuais na saúde mental pode não ser representativo, pois a dieta é uma combinação complexa de alimentos e nutrientes que não são consumidos isoladamente (Meegan et al. 2017). Este estudo investigou o efeito de diversas espécies de probióticos e diferentes períodos de tratamento de ansiedade e depressão. Poucos estudos clínicos randomizados disponíveis relacionaram o efeito do consumo de probióticos com os benefícios à saúde mental, porém já demonstraram a redução dos sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos diagnosticados com transtornos mentais ou saudáveis.

No entanto, a revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, como: 1) Não avaliar a interação medicamentosa com a dieta e a suplementação probiótica ; 2) o número de estudos selecionados e tamanhos de amostra são pequenos; 3) a heterogeneidade entre os estudos, em que alguns indivíduos eram saudáveis e outros diagnosticados com algum transtorno; 4) e a variação de questionários psicológicos aplicados em cada estudo, dificultando a comparação entre eles.

Apesar das limitações dos resultados, parece que a suplementação de probióticos teve um impacto positivo na saúde mental. De acordo com os parâmetros qualitativos, podemos concluir que *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* foram eficazes na redução de sintomas psicológicos e de depressão, pensamentos disfuncionais auto-relatados em indivíduos saudáveis e melhora da saúde mental, em conjunto com as demais cepas (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). A dosagem entre 10^7 e 10^9 UFC e o período de intervenção de 4 ou 8 semanas, em sachê, cápsula ou iogurte, foi suficiente para gerar resultados significativamente satisfatórios. Entretanto, pesquisas futuras com ECR e estudos longitudinais são necessárias para determinar a eficácia dos probióticos e da

dieta para aliviar os sintomas depressivos, no humor, na ansiedade, bem como a duração ideal do tratamento, dosagem e composição do probiótico para melhor resultado em termos de saúde mental com diferentes faixas etárias.

REFERÊNCIAS

Akkasheh, G., et al. (2015). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3): 315-320.

Arseneault-Bréard, J., et al. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal Of Nutrition*, 107(12): 1793-1799.

Asemi, Z., et al. (2011). Effects of daily consumption of probiotic yoghurt on inflammatory factors in pregnant women: a randomized controlled trial. *Pak J Biol Sci*, 14(8): 476–482.

Asemi, Z., et al. (2014). Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 33(2): 198–203.

Barrett, E., et al. (2012). γ -aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 113(2): 411–417.

Bravo, J.A., et al. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38): 16050–5.

Benton, D.; Williams, C. and Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3): 355–361.

Chamari, M., et al. (2008). The effect of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on some oxidative stress factors in plasma of young healthy women. *ARYA Atherosclerosis J*, 4(4): 175– 179.

Del Chierico, F., et al. (2014). Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7): 11678–11699.

Desbonnet, L., et al. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the

- maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4): 1179–1188.
- Desbonnet, L., et al. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2): 164–174.
- Dinan, T.G., et al. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10): 720–726.
- Diop, L. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research*, 28(1): 1–5.
- Filippo, C., et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 107(33): 14691–14696.
- FAO, WHO. (2001). Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutrition Properties of Probiotics in food including PowderMilk with Live Lactic Acid Bacteria. 1–4.
- Firouzi, S., et al. (2013). Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *Int J Food Sci Nutr*, 64(6): 780–786.
- Foster, J. A. and Neufeld, K. A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends In Neurosciences*, 36(5): 305-312.
- Hayley, S., et al. (2016). Inflammation and the microbiome: Implications for depressive disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, 29: 42–46.
- Higgins J. P. T. and Green S. (2008). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *The Cochrane Collaboration*, 649.
- Inoue, Y., Shimojo, N. (2015). Microbiome/microbiota and allergies. *Seminars in Immunopathology*, 37(1): 57–64.
- Jacka, F.N., et al. (2011). A prospective study of diet quality and mental health in adolescents. *PLoS ONE*, 6(9): 1–7.
- Lutgendorff, F., et al. (2008). Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis

and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 295(5): G1111–1121.

Maragno, L., et al. (2006). Prevalência de transtornos mentais comuns em populações atendidas pelo Programa Saúde da Família (QUALIS) no Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 22(8):1639–1648.

Marini, S., et al. (2016). Inflammatory markers and suicidal attempts in depressed patients: A review. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 29(4): 583–594.

Meegan, A., et al. (2017). The Association between Dietary Quality and Dietary Guideline Adherence with Mental Health Outcomes in Adults: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrients*, 9(3): 1–13.

Messaoudi, M., et al. (2011). 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*, 105(5): 755–764.

Mohammadi, A.A., et al. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*, 19(9): 387–395.

Moher, D., et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6(7): 1–6.

Nishihira, J., et al. (2014). Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*, 11: 261–268.

Noguchi, R., et al. (2013). Relationship between dietary patterns and depressive symptoms: Difference by gender, and unipolar and bipolar depression. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 59(2): 115–122.

O'Mahony, L., et al. (2005). *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128(3): 541–551.

- Pariante, C.M., and Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), pp.464–468.
- Rao, A.V., et al. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*, 1(1): 1–6.
- Rieder, R., et al. (2017). Microbes and Mental Health: A Review. *Brain, Behavior, and Immunity*, (17): 1-9.
- Romijn, A.R., et al. (2017). A double-blind, randomized, placebo controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 1–12.
- Sánchez-Villegas, A., et al. (2009). Association of the Mediterranean dietary Pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Archives of General Psychiatry*, 66(10): 1090-1098.
- Scheppach, W., et al. (2001). Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *The British journal of nutrition*, 85(suppl 1): S23–S30.
- Schiepers, O. J., Wichers, M. C., et al. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2): 201–217.
- Schmidt, K., et al. (2015). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(10): 1793–1801.
- Schmidt, M.I., et al. (2011). Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. *The Lancet*, 377(9781): 1949–1961.
- Sherwin, E., et al. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr Opin Gastroenterol*, 32(2): 96–102.
- Shi, L.H. et al., 2016. Beneficial properties of probiotics. *Tropical Life Sciences Research*, 27(2), pp.73–90.
- Steenbergen, L., et al. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48: 258–264.

- Takada, M., et al. (2016). Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(7): 1027–1036.
- Tillisch, K., et al. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotics modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144(7): 1394-1401.
- Vrese, M. and Schrezenmeir, J. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 111: 1–66.
- Wallace, C. J. K. and Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16: 2–10.
- WHO, 2017. Depression and other common mental disorders Global: health estimates. *World Health Organization*, pp.1–24.
- WHO, 2010. Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization. *World Health Organization*, pp.11–29.
- WHO, 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. *World Health Organization*, pp.1–169.
- WHO, 2002. Prevention and promotion in mental health. *World Health Organization*, pp.1–46.
- Whorwell, P. J., et al. (2006). Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 101(7): 1581–1590.
- Wu, G. D. et al. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052): 105–108.
- Zarrati, M., et al. (2014). Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. *Journal of the American College of Nutrition*, 33(6): 417–425.

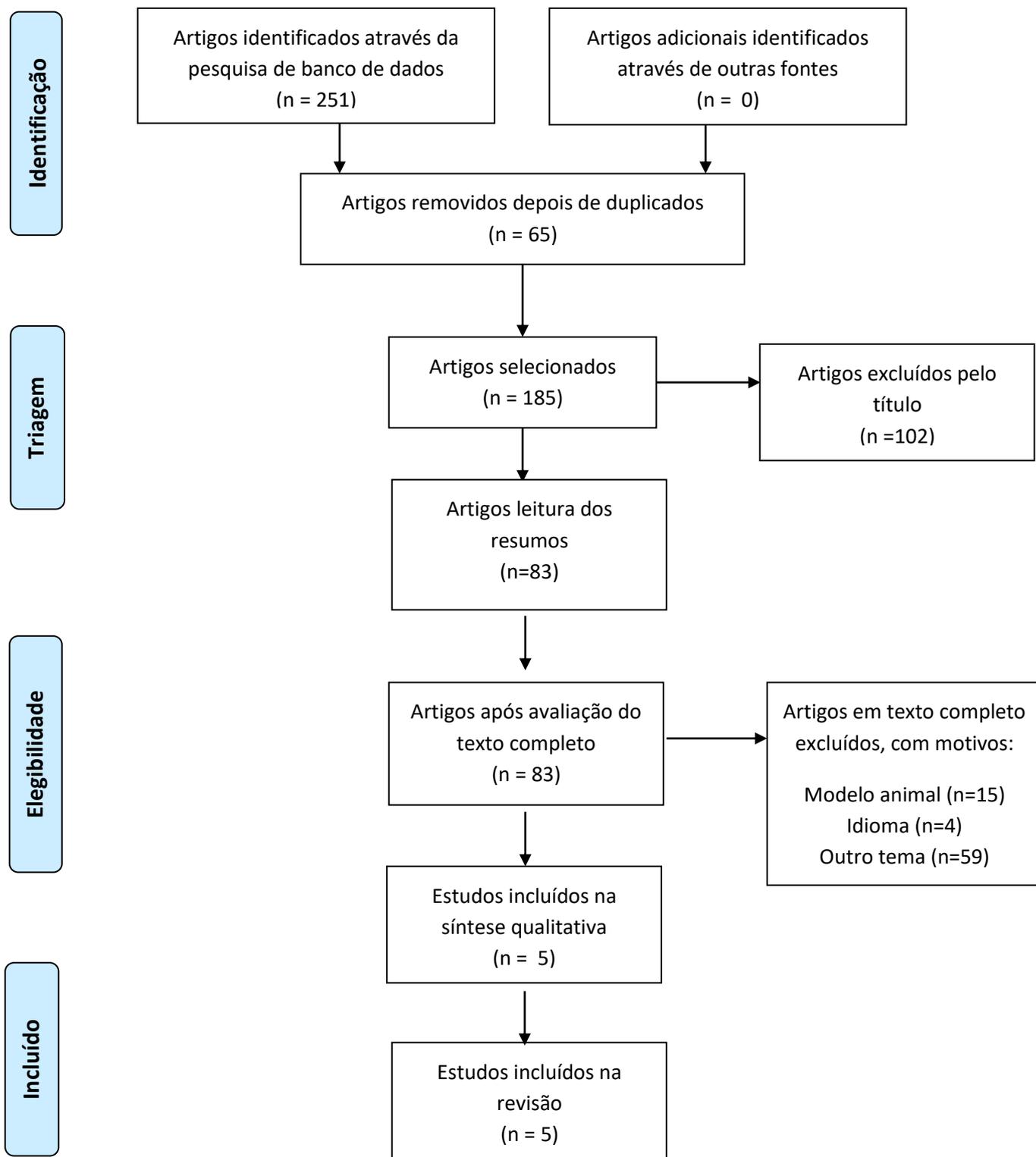
Figura 1. Fluxograma da identificação e seleção dos artigos (PRISMA)

Tabela 1. Avaliação de risco de viés para ECRs (Colaboração Cochrane)

| Estudo | Geração de sequência aleatória | Ocultação da alocação | Cegamento de participantes e pesquisadores | Cegamento da avaliação dos resultados desfecho | Descrição de perdas e exclusões | Intenção de tratar |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---|---|--|---------------------------|
| MESSAOUDI et al. (2011) | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Não está claro |
| STEENBERGEN et al. (2015) | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| AKKASHEH et al. (2015) | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| MOHAMMADI et al. (2016) | Baixo | Não está claro | Não está claro | Não está claro | Baixo | Não está claro |
| ROMIJN et al. (2017) | Baixo | Não está claro | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |

Tabela 2. Características dos estudos e desfechos psicológicos nos grupos intervenção e controle

| Referência, Ano | Amostra | Grupos e tempo de intervenção | Probiótico (espécies, dosagem [UFC/dia]) | Parâmetros avaliados | Desfechos psicológicos (Estatística) |
|--------------------------|--|--|--|--|---|
| MESSAOUDI et al., 2011 | 55 indivíduos saudáveis com idade entre 30 – 66 anos | I: 1- 5 g cápsula probiótica C: placebo (xilitol, maltodextrina, sabor de ameixa e ácido málico) Tempo: 4 semanas e 2 dias | <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, 3 × 10 ⁹ UFC | 1.LVSH-90 2.EDAH Global (EDAH-A; EDAH-B) 3.EEP 4. LVC | 1.Reduziu significativamente o estresse psicológico na pontuação do índice global de severidade (P<0,05), depressão (P<0,05), raiva-hostilidade (P<0,02) e somatização (P<0,03). 2.Reduziu o escore global de ansiedade depressão (P<0,03). 3.Não houve diferença estatística. 4. Reduziu o sentimento de culpa (P=0,01) e aumentou o escore de solução de problemas (P<0,04). |
| STEENBERGEN et al., 2015 | 40 pacientes jovens adultos saudáveis com idade entre 19 – 20 anos | I: 2g sachê de pó Ecologic Barrier® C: sachê (amido de milho e maltodextrina). Tempo: 4 semanas | Ecologic Barrier® : <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 e <i>Lactococcus lactis</i> (W19 e W58), 2.5 ×10 ⁹ UFC/g | 1.ISDL 2. IDB-II 3. IAB | 1. Reduziu significativamente a pontuação global (P<0,001), agressão (P<0,01) e ruminação (P< 0,001). 2. Não houve diferença estatística. 3. Não houve diferença estatística |

| | | | | | |
|------------------------|---|---|--|-------------------------|---|
| AKKASHEH et al., 2015 | 37 pacientes com Transtorno Depressivo Maior (MDD) com idade entre 20 - 55 anos | I: cápsula probiótica C: cápsula (amido) Tempo: 8 semanas | <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^9 UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2×10^9 UFC/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC/g) | IDB | Reduziu significativamente o escore total do IDB (P=0,001). |
| MOHAMMADI et al., 2016 | 70 trabalhadores petroquímicos com idade entre 20 – 60 anos | II: 100g/dia iogurte probiótico + cápsula placebo IC: cápsula probiótica + 100g/dia iogurte convencional (<i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i>) C: 100g/dia iogurte convencional + cápsula placebo Tempo: 6 semanas | Iogurte probiótico: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12, mínimo de 1×10^7 UFC. Cápsula probiótica: <i>Lactobacillus casei</i> (3×10^3 UFC/g), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (3×10^7 UFC/g), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (7×10^9 UFC/g), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (5×10^8 UFC/g), <i>Bifidobacterium breve</i> (2×10^{10} UFC/g), <i>Bifidobacterium longum</i> (1×10^9 UFC/g), <i>Streptococcus thermophilus</i> (3×10^8 UFC/g) | 1. QSG-18 2. EDAE-14 | 1. Melhora significativa nos escores dos grupos que receberam iogurte probiótico (P=0,007) e cápsula probiótica (P=0,001). 2. Melhora significativa nos escores dos grupos que receberam iogurte probiótico (P=0,02) e cápsula probiótica (P=0,006). |

Verificação de Sintomas de Hopkins (LVSH-90), Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar Global (EDAH), Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar - A (EDAH-A), Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar - D (EDAH-D), Escala de Estresse Percebido (EEP), Lista de Verificação de Cognitiones (LVC), Índice de Sensibilidade da Depressão de Leiden (ISDL), Inventário de Depressão de Beck (IDB), Inventário de Ansiedade de Beck (IAB), Questionário de Saúde Geral (QSG-18), Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (EDAE-14).

Tabela 3. Características dos estudos e desfechos bioquímicos nos grupos intervenção e controle

| Referência, Ano | Amostra | Grupos e tempo de intervenção | Probiótico (espécies, dosagem [UFC/dia]) | Biomarcadores avaliados | Desfechos bioquímicos (Estatística) |
|------------------------|---|--|---|--|---|
| MESSAOUDI et al., 2011 | 55 indivíduos saudáveis com idade entre 30 – 66 anos | I: 1- 5 g cápsula probiótica C: placebo (xilitol, maltodextrina, sabor de ameixa e ácido málico) Tempo: 4 semanas e 2 dias | <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, 3 × 10 ⁹ UFC | Cortisol | Foi observada diferença significativa no grupo que recebeu o suplemento probiótico após a intervenção [mediana inicial: 50,5 (39,8 – 68); mediana final: 43,7 (29,2 – 56,6), P=0,04]. |
| AKKASHEH et al., 2015 | 37 pacientes com Transtorno Depressivo Maior (MDD) com idade entre 20 - 55 anos | I: cápsula probiótica C: cápsula (amido) Tempo: 8 semanas | <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2 × 10 ⁹ UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2 × 10 ⁹ UFC/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2 × 10 ⁹ UFC/g) | Glicose plasmática de jejum, insulina (resistência a insulina e função das células β), triglicerídeos, colesterol (total, VLDL, LDL, HDL), PCR-us, TAC e GSH | ↓ concentrações séricas de insulina (P=0,02), resistência à insulina (P=0,03), PCR-us (P=0,03) ↑ concentrações plasmáticas de GSH (P=0,02) |

ANEXO I – NORMAS DA REVISTA JOURNAL CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION

The objective of *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* is to present critical viewpoints of current technology, food science, and human nutrition. Also, the application of scientific discoveries and the acquisition of knowledge, as they relate to nutrition, functional foods, food safety, and food science and technology are thoroughly addressed in this comprehensive and authoritative information source.

Reviews include issues of national concern, especially to food scientists, nutritionists, and health professionals, including:

- Diet and disease
- Antioxidants
- Allergenicity and food coloring
- Microbiological concerns
- Flavor chemistry
- The role of nutrients and their bioavailability
- Pesticides
- Toxic chemicals and regulation

Reviews also cover risk assessment, food safety, food processing, government regulation and policy, nutrition, fortification, new food products/ingredients and technologies, food and behavior, effects of processing on nutrition, food labeling, functional/bioactive foods, and diet and health.

Peer Review Policy: All submitted manuscripts are subject to initial appraisal by the Editor, and, if found suitable for further consideration, to peer review by independent, anonymous expert referees. All peer review is single blind and submission is online via ScholarOne Manuscripts.

About the journal

Critical Reviews in Food Science and Nutrition is an international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's Aims & Scope for information about its focus and peer-review policy.

Peer review

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be single/double blind peer-reviewed by expert referees. Find out more about [what to expect during peer review](#) and read our guidance on [publishing ethics](#).

Preparing your paper

Formatting and templates

Papers may be submitted in any standard file format, including Word and LaTeX. Figures should be saved separately from the text. References, tables, figure legends, and

furnished art should be grouped together at the end of the manuscript, and not embedded within the text. The main document should be double-spaced, with one-inch margins on all sides, and all pages should be numbered consecutively. Text should appear in 12-point Times New Roman or other common 12-point font.

Style guidelines

Submissions to *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* should follow the style guidelines described in the *Chicago Manual of Style* (16th ed.). *Merriam-Webster's Collegiate Dictionary* (11th ed.) should be consulted for spelling.

References

Citations in the text should list the author's last name and the year in parentheses. In case of more than two authors, et al., should be used following the first author's name. In the reference list, references should be alphabetized. References should be arranged and punctuated as follows:

Aksoy, M., Erdem, S., and Dincol, G. (1976). Types of leukemia in chronic benzene poisoning. *Acta Haematol.* **55**: 66–75.

Macaluso, P. (1969). Hydrogen sulfide. **In:** *Encyclopedia of Chemical Technology*, pp. 199–201. Mark, H. F., McKetta, I. J., and Otharm, D. J., Eds., John Wiley, New York.

Zar, J. H. (1984). *Biostatistical Analysis*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.

Italic or boldface type should be clearly indicated, and Greek or unusual characters should be written plainly or explained by annotations. Simple fractional expressions should be written with a slant line rather than in the usual manner, so that only a single line of type is required.

Checklist: what to include

1. **Author details.** Please include all authors' full names, affiliations, postal addresses, and email addresses on the cover page. Where appropriate, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the published article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that authorship may not be changed after acceptance. Also, no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. Read more on authorship [here](#).

2. **Abstract.** This summary of your article is normally no longer than 200 words. Read tips on [writing your abstract](#).

3. **Keywords.** Keywords are the terms that are most important to the article and should be terms readers may use to search. Authors should provide 3 to 6 keywords. Please read our page about [making your article more discoverable](#) for recommendations on title choice and search engine optimization.

4. **Funding details.** Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:

For single agency grants

This work was supported by the <Funding Agency> under Grant <number xxxx>.

For multiple agency grants

This work was supported by the <Funding Agency #1> under Grant <number xxxx>; <Funding Agency #2> under Grant <number xxxx>; and <Funding Agency #3> under Grant <number xxxx>.

5. **Disclosure statement.** With a disclosure statement you acknowledge any financial interest or benefit that has arisen from the direct applications of your research. Further guidance, please see our page on [what is a conflict of interest and how to disclose it](#).

6. **Supplemental online material.** Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file, or anything else which supports (and is pertinent to) your paper. Supplemental material must be submitted for review upon paper submission. Additional text sections are normally not considered supplemental material. We publish supplemental material online via Figshare.

7. **Figures.** Figures should be high quality (600 dpi for black & white art and 300 dpi for color). Figures should be saved as TIFF, PostScript or EPS files. Figures embedded in your text may not be able to be used in final production.

8. **Tables.** Please supply editable table files. We recommend including simple tables at the end of your manuscript, or submitting a separate file with tables.

9. **Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. Please see our page on [mathematical symbols and equations for more information](#). Empirical and structural formulas and mathematical and chemical equations should be arranged to fill adequately the width of a single or double column. Subscripts and especially superscripts should be written with care and exponents should be set up in a single line. All signs such as + - = < > should be spaced, but the components of mathematical products should not be spaced. Do not use structures when a simple formula matter can be carefully arranged and executed (preferably typewritten) with special attention to corrections of symbols, location of subscripts, superscripts, electric charges, the placing and close-up of single and multiple bond lines.

Author agreement / Use of third-party material

Authors are responsible for obtaining permission to reproduce copyrighted material from other sources and are required to sign an agreement for the transfer of copyright to the publisher. As an author you are required to secure permission if you want to reproduce any figure, table or extract text from any other source. This applies to direct reproduction as well as "derivative reproduction" (for which you have created a new figure or table which derives substantially from a copyrighted source). Please see our page on [requesting permission to reproduce work\(s\) under copyright](#) for more guidance.

Authors are required to sign an agreement for the transfer of copyright to the publisher. All accepted manuscripts, artwork, and photographs become property of the publisher.

Submitting your paper

Critical Reviews in Food Science and Nutrition uses ScholarOne Manuscripts to manage the peer-review process. If you have not submitted a paper to this journal before, you will need to create an account in ScholarOne Manuscripts. Please read the guidelines above and then submit your paper in the relevant Author Center, where you will find user guides and a helpdesk.

If you are submitting in LaTeX, please convert the files to PDF beforehand (you will also need to upload your LaTeX source files with the PDF). Your manuscript must be accompanied by a statement that it has not been published elsewhere and that it has not been submitted simultaneously for publication elsewhere.

We recommend that if your manuscript is accepted for publication, you keep a copy of your accepted manuscript. For possible uses of your accepted manuscript, please see our page on [sharing your work](#).

CrossRef Similarity Check

Please note that *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* uses CrossRef Similarity Check™ (Powered by iThenticate) to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to the journal you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

Color charges

Color art will be reproduced in color in the online publication at no additional cost to the author. Color illustrations will also be considered for print publication; however, the author will be required to bear the full cost involved in color art reproduction. Please note that color reprints can only be ordered if print reproduction costs are paid. Print Rates: \$900 for the first page of color; \$450 per page for the next three pages of color. A custom quote will be provided for articles with more than four pages of color. Art not supplied at a minimum of 300 dpi will not be considered for print. Please ensure that color figures and images submitted for publication will render clearly in a black and white conversion for print.

Complying with funding agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access (OA) policies. If this applies to you, please ensure that you have included the appropriate funding bodies in your submission's funding details section. You can check various funders' OA policy mandates [here](#) and find out more about [sharing your work here](#).

Open access

This journal gives authors the option to publish open access via our [Open Select publishing program](#), making it free to access online immediately on publication. Many funders mandate publishing your research open access; you can check [open access funder policies and mandates here](#).

Taylor & Francis Open Select gives you, your institution or funder the option of paying an article publishing charge (APC) to make an article open access. The APC fees for *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* are \$2,950, £1,788, €2,150.

Accepted Manuscripts Online (AMO)

Manuscripts submitted to the journal are eligible for rapid online posting if a valid copyright form is received and nothing is missing from the paper. The original manuscript will be available on Taylor & Francis Online in a section on the journal's page entitled "Latest Articles." Posted papers will be clearly labeled as the "Accepted, uncorrected manuscript" versions and will include DOI numbers so that the papers can be cited and referenced. Authors will also receive notification from Taylor & Francis when the manuscript is posted, when typeset proofs are available, and once again when the final version is posted. The papers in this section will be removed once the edited and final typeset version is posted online. To ensure rapid publication of the accepted manuscript, we ask you to complete and sign your publishing agreement as quickly as possible.

Proofs

Page proofs are sent to the corresponding author using Taylor & Francis' Central Article Tracking System (CATS). They should be carefully checked and returned within 48 hours.

Reprints

Authors for whom we receive a valid e-mail address will be provided an opportunity to purchase reprints of individual articles, or copies of the complete print issue. These authors will also be given complimentary access to their final article on Taylor & Francis Online.

For enquiries about reprints, please contact the Taylor & Francis Author Services team at reprints@tandf.co.uk. To order a copy of the issue containing your article, please contact our Customer Services team at Customer.Service@taylorandfrancis.com.

My Authored Works

On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via [My Authored Works](#) on Taylor & Francis Online. We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us [to promote your research](#).