

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento
e Cuidado na Sociedade Moderna

Edição XXVI

Capítulo 19

OS EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO E DA ANSIEDADE

SILVIA TRESKA¹
ANDREIA RIBEIRO DOS SANTOS¹
CATIA TEREZINHA HEIMBECHER^{2,3,4}

¹Discentes da Graduação em Farmácia do Centro Universitário Unisantacruz.

²Docente do Centro Universitário Unisantacruz.

³Docente do Centro Universitário UniFatec

⁴Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR.

Palavras-Chave: Probióticos; Depressão; Ansiedade.

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico que tem por principal característica pensamentos mais lentos, alterações no humor, redução do interesse ou desmotivação em atividades simples do dia a dia, sendo associada a manifestações de somatização podendo chegar a ideação suicida, tornando-se um problema de grande relevância a saúde pública (NUNES *et al.* 2025). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão ocupa o 3º lugar entre as condições que mais reduzem a capacidade física e mental, além de ser a 4ª condição mais frequente e predominante no mundo, com prevalência estimada em 4,4% tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (OMS, 2017).

Já a ansiedade, conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID) 11, se caracteriza por um estado de apreensão ou expectativa frente a possíveis eventos negativos futuros. Essa condição esta regularmente acompanhada por inquietação, desconforto psicológico e manifestações físicas correlacionadas à tensão (FROTA *et al.*, 2022; BRITO *et al.*, 2024).

Destaca-se que os tratamentos atuais para a depressão, apresentam uma elevada taxa de insucesso, representando um sério desafio médico. Neste contexto, há a necessidade de buscar novas terapias, resultando em uma linha de pesquisa relacionada à microbiota intestinal. Estudos demonstraram que existem diferenças significativas na composição e abundância da microbiota intestinal em indivíduos saudáveis e naqueles que sofrem de depressão (SIKORSKA *et al.*, 2023).

Portanto, considera-se que a microbiota intestinal possa se relacionar com várias funções do cérebro humano. É mais provável que isso seja feito por meio do chamado “eixo intestino-cérebro”, uma vez que essa também é uma co-

municação bidirecional entre o cérebro e o intestino, transmitindo mensagens por vias humorais e neurais. Deve-se levar em consideração a comunicação com o sistema neuroendócrino primário do corpo, que é exatamente como a linha primária se comunica com o intestino por meio de hormônios. Um exemplo dessa regulação é o eixo que liga o hipotálamo, a hipófise e o córtex adrenal. Em última análise, essa via está envolvida na maioria dos processos que o corpo realiza em resposta ao estresse (MINAYO; MIRANDA & TELHA-DO, 2021).

Na depressão e ansiedade, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) se comporta de um modo diferente ao se comparar a indivíduos sem esses transtornos. O HPA fica mais suscetível a diversos tipos de estressores, como o estresse psicológico que faz aumentar a quantidade de ocitocinas inflamatórias, causando uma resposta negativa permeada pelo o GABA do ácidogama-aminobutírico que ativa irregularmente o cortisol, cooperando com os processos inflamatórios sistêmicos (GAO *et al.*, 2023).

No entanto, alguns componentes imunológicos intestinais como células T, macrófagos e lipopolissacarídeos (LPS) presentes no intestino, podem migrar do intestino para o cérebro pela corrente sanguínea, através da microglia. Essa ativação da micróglia pode gerar no cérebro um processo inflamatório, conhecido como neuroinflamação, que está associado a diversas condições psiquiátricas. Com isso, são liberadas substâncias como a indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e o interferon γ IFN- γ ocasionando uma diminuição do triptofano fazendo o metabolismo produzir metabólitos neurotóxicos como o ácido quinolínico, causando sérios danos na síntese de serotonina (5-HT) (GAO *et al.*, 2023).

Com isso, a neuroinflamação pode reduzir o nível do fator neurotrófico derivado do cere-

bro (BDNF), que é produzido no hipocampo e no córtex pré-frontal e é também responsável pelo crescimento e fortalecimento dos neurônios. O inibidor-1 do ativador do plasminogênio anormalmente reduzido (PAI-1) também é considerado um possível causador da ansiedade e depressão (GAO *et al.*, 2023).

Sendo assim, os probióticos são a junção de microrganismos vivos e biotecnologia. Eles são produzidos pelo processo de fermentação de alimentos ou em ambientes controlado por microrganismos específicos como bactérias e leveduras. Os probióticos se adaptam facilmente ao intestino humano, oferecendo grandes benefícios à saúde, devido a sua eficácia em doenças inflamatórias intestinais. Nesse contexto, destaca-se também o conceito de disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição e quantidade da microbiota intestinal, geralmente associadas à inflamação crônica, condição igualmente observada em casos de ansiedade e depressão (SIKORSKA *et al.*, 2023).

Assim, com base no exposto, o propósito do estudo foi descrever os efeitos dos probióticos no tratamento da ansiedade e depressão no eixo microbiota-intestino-cérebro.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada por uma revisão integrativa da literatura com natureza descritiva. Portanto, sendo uma revisão científica integrativa, segue as seis etapas definidas por Mendes, Silveira & Galvão (2008), sendo elas: 1. Identificação do tema e formulação da questão de pesquisa; 2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; 3. Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4. Avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5. Interpretação dos resultados e 6. Apresentação da revisão integrativa, com síntese dos achados e conclusões.

Portanto, foi identificada a questão que guiará o estudo: Quais são as consequências dos probióticos no triângulo microbiota-intestino-cérebro e como eles atuam no tratamento de ansiedade e depressão?

Em seguida, foi definida uma estratégia bibliográfica nas bases de dados: Medline, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Neste propósito, decidimos aplicar as seguintes palavras-chave: Probióticos; Depressão; Ansiedade; e Eixo Intestino-Cérebro. Estas palavras foram selecionadas a partir dos DECS (Descritores em Ciências da Saúde) e posteriormente cruzadas entre si pelo operador booleano "AND".

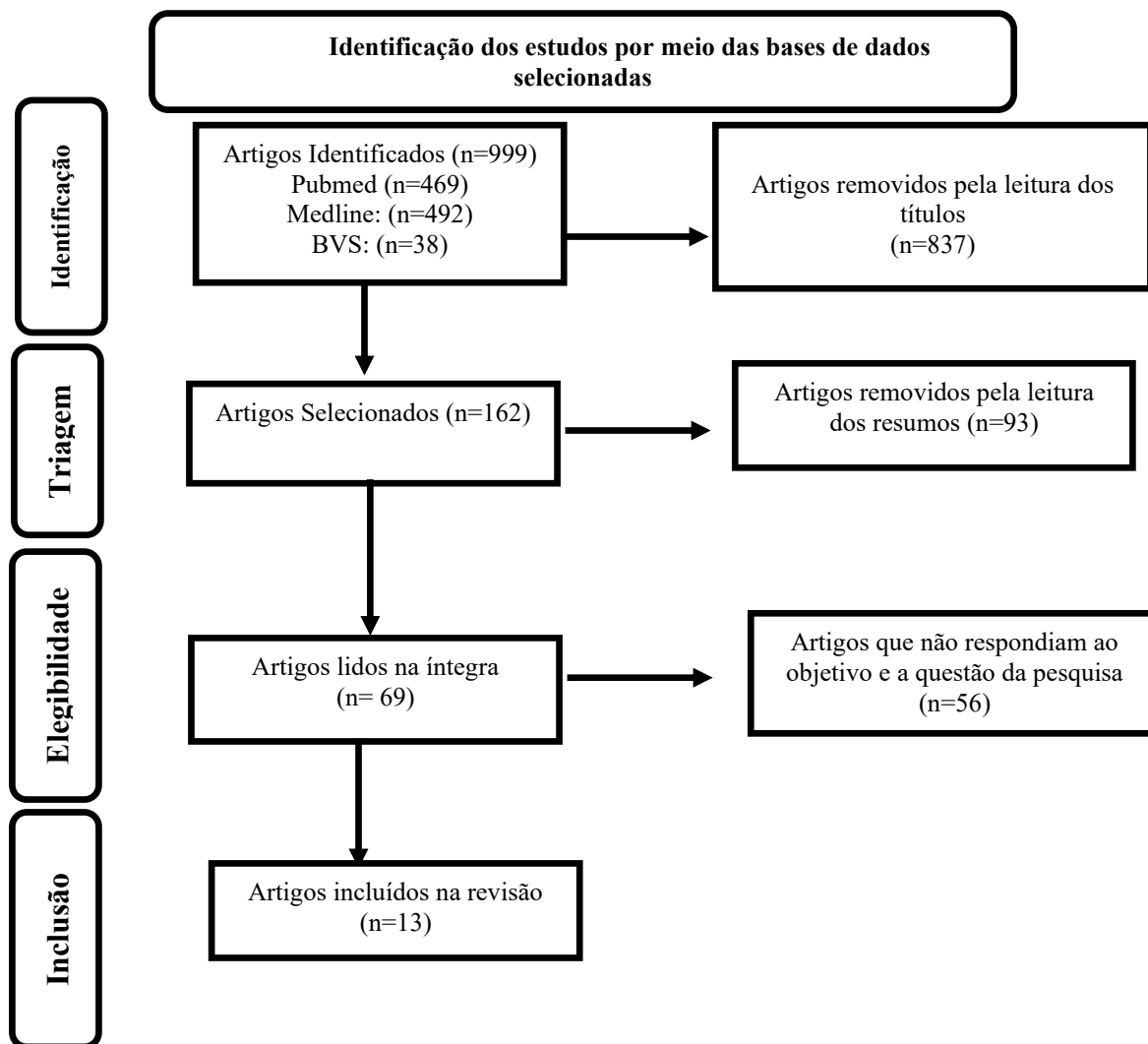
Assim, foram definidas na terceira etapa os critérios de inclusão e exclusão, sendo artigos publicados entre 2020 e 2024 que estavam disponíveis em texto completo tanto em português e inglês disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados e incompletos nas bases de dados, fora da linha temporal descrita, estudos que não respondam a questão norteadora e ao objetivo da pesquisa.

Os artigos foram escolhidos pela leitura dos títulos e dos resumos, de acordo com os critérios da metodologia. Em seguida foram lidos na íntegra e após uma análise foram determinados os que tinham aderência ao tema desta revisão. Na última etapa foi realizada uma discussão com base na síntese de conhecimento dos autores e formulando assim novas conclusões sobre o tema com base científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente os descritores foram cruzados nas bases de dados e foi obtida uma amostra inicial de 999 artigos. Após a análise das publicações, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra final de 13 artigos científicos que atendiam o objetivo do estudo, conforme demonstrado na **Figura 19.1**.

Figura19.1 Demonstrativo de publicações encontradas de acordo com as bases de dados



Logo após a amostra final de artigos foi analisada e as principais informações dos mes-

mos foram retiradas, conforme demonstrado no **Quadro 19.1**.

Quadro 19.1 Demonstrativo de estudos incluídos na revisão de acordo com autor, data, título/tradução, metodologia e principais resultados

Autores/data	Metodologia	Principais resultados
CASERTANO <i>et al.</i> (2024)	Estudo Clínico randomizado	O estudo visa examinar o efeito de <i>Levilactobacillus brevis</i> P30021 e <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> P30025. Eles reduziram a reatividade cognitiva ao humor negativo.
FERRARI <i>et al.</i> (2024)	Estudo in vitro	Investigou uma formulação probiótica inovadora. Aonde foram obtidos resultados benéficos na barreira intestinal, aumentou a produção de ácidos graxos de cadeia curta tendo um efeito protetor contra os danos neuronais.
MARTIN <i>et al.</i> (2024)	Estudo Experimental	Foi verificado o efeito do <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 em pacientes com síndrome do intestino irritável, porém sem constipação, o seu efeito diminuiu os efeitos dos impulsos negativos na amígdala cerebral.
NIKOLOVA <i>et al.</i> (2023)	Estudo Clínico randomizado	Foi avaliado em pacientes com transtorno da depressão maior (TDM) em uso diário de antidepressivos. O grupo

		do probiótico mostrou uma tendência maior na redução dos sintomas.
MORALES-TORRES <i>et al.</i> (2023)	Estudo Experimental 135 participantes	Investigou indivíduos com vida e alimentação mais saudáveis, aonde os probióticos mostraram um efeito benéfico na diminuição da ansiedade, como uma melhora emocional e bem estar.
SCHNEIDER <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado	Investigou os probióticos em pessoas com TDM. O resultado foi favorável a ambos e a pesquisa foi satisfatória.
BOEHME <i>et al.</i> (2023)	Estudo Clínico randomizado	Este estudo com o de <i>Bifidobacterium longum</i> em 45 adultos saudáveis constatou que a suplementação reduziu o estresse e com isso a melhora do sono dos participantes, e mostraram diminuição nos sintomas de ansiedade depressão.
ZHU <i>et al.</i> (2023)	Estudo Clínico	Examinou as consequências dos efeitos do probiótico no organismo dos participantes. Os achados indicaram que o probiótico foi benéfico e diminuiu os sintomas da ansiedade, depressão e insônia.
SCHAUB <i>et al.</i> (2022)	Estudo Clínico randomizado	Os autores descobriram que os probióticos aumentaram a diversidade microbiana de pacientes com TDM, e a quantidade de <i>Lactobacillus</i> no organismo, sentindo benefícios após tomá-lo.
KREUZER <i>et al.</i> (2022)	Estudo Clínico	Constatou que houve uma melhora significativa nos padrões metabólicos fecais, como crescimento na produção de butirato e alanina e o declínio no ácido gálico.
HO <i>et al.</i> (2021)	Estudo Clínico randomizado	Ocorreu uma melhora nos sintomas depressivos dos os grupos analisados, não havendo mudança significativa entre eles.
WALLACE; MILEV (2021)	Estudo Piloto	Analisou os efeitos de um suplemento probiótico em 10 pacientes com TDM anteriormente não tratados. Após oito semanas de tratamento houve melhora na qualidade do sono.
KIM <i>et al.</i> (2020)	Estudo Descritivo Exploratório	Avaliou os efeitos da suplementação probiótica em idosos (acima de 65 anos), indicando que melhorou a função cognitiva, reduziu sintomas gastrointestinais e promoveu o equilíbrio da flora intestinal.

Com base nos resultados apresentados observa-se que, os anos que tiveram mais publicações sobre o assunto foram 2023 com cinco publicações e 2024 com três publicações, conforme demonstrado no **Quadro 19.2**.

Quadro 19.2 Análise de distribuição de artigos a partir do ano de publicação

Ano de Publicação	N	%
2020	1	7,7
2021	2	15,4
2022	2	15,4
2023	5	38,5
2024	3	23
Total	13	100

Os Estados Unidos e a Suíça são os principais países com publicações sobre o tema inves-

tigado, seguidos por Chile, Holanda, Inglaterra, Coréia, Canadá, Áustria e China. O **Quadro 19.3** apresenta os países e o número de publicações identificadas neste estudo.

Quadro 19.3 Distribuição dos artigos segundo o país de origem das publicações

Local do estudo	N	%
Estados Unidos	3	23,1
Suíça	3	23,1
Áustria	1	7,7
Canadá	1	7,7
Chile	1	7,7
China	1	7,7
Coréia	1	7,7
Holanda	1	7,7
Inglaterra	1	7,7
Total	13	100

Durante a análise do resultados também foi observado uma predominância das cepas *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus plantarum*, cada uma com 13,64% das ocorrências, seguidas por *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* e *Streptococcus thermophilus*. A diversidade de espécies identificadas, no quadro 4, reflete o interesse científico na exploração de diferentes cepas para a composição de formulações probióticas voltadas à promoção da saúde e ao tratamento adjuvante de transtornos como ansiedade e depressão.

Quadro 19.5 Relação dos microrganismos bases utilizados na formulação dos probióticos

Microrganismo Base	N	%
<i>Bifidobacterium longum</i>	6	13,64%
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6	13,64%
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	4	9,09%
<i>Lactobacillus paracasei</i>	3	6,82%
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3	6,82%
<i>Streptococcus thermophilus</i>	3	6,82%
<i>Bifidobacterium breve</i>	2	4,55%
<i>Bifidobacterium infantis</i>	2	4,55%
<i>Bifidobacterium lactis</i>	2	4,55%
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	2	4,55%
<i>Lactobacillus helveticus</i>	2	4,55%
<i>Lactobacillus casei</i>	2	4,55%
<i>Lactobacillus salivarius</i>	2	4,55%
<i>Lactococcus lactis</i>	2	4,55%
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	2,27%
<i>Levilactobacillus brevis</i>	1	2,27%
<i>Bacillus subtilis</i>	1	2,27%
Total	45	100%

Contribuição do eixo microbiota-intestino-cérebro para a patogênese da depressão e da ansiedade

O eixo intestino-cérebro têm efeitos significativos um sobre o outro. Isso possivelmente ocorre porque a origem embrionária do cérebro e do trato intestinal são semelhantes, especial-

mente em relação à formação de sinapses neuronais. Além disso, o cérebro e a microbiota se comunicam por meio de vários sistemas, como o sistema imunológico, o metabolismo do triptofano, o nervo vago e o sistema nervoso entérico, que utiliza metabólitos microbianos como ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos de cadeia ramificada e peptidoglicanos que funcionam como neurotransmissores. Isso é relevante para vários processos fisiológicos, incluindo os cognitivos (CHO *et al.*, 2023).

O nervo vago, décimo nervo craniano, é o principal componente neural do eixo cérebro-intestino e o nervo parassimpático primário que liga o cérebro às vísceras. É composto por 80% de fibras aferentes e 20% eferentes, sendo que as terminações aferentes vagais podem responder tanto à distensão do trato gastrointestinal, por meio de mecanossensores, quanto a hormônios peptídicos intestinais, neurotransmissores e metabólitos microbianos através de uma gama diversificada de receptores quimiossensíveis (SMITH & ANTHONY, 2023).

Em relação ao Sistema Nervoso Entérico (SNE), ele mantém comunicação contínua com o cérebro principalmente pelo nervo vago, além de interações com componentes do sistema nervoso simpático e parassimpático. A microbiota intestinal pode influenciar esse sistema de forma indireta, transmitindo sinais do lúmen intestinal para a lâmina própria por meio de células M ou células dendríticas, possibilitando a entrada controlada de microrganismos residentes. Outra via de comunicação envolve secreções bacterianas e metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta, exopolissacarídeos (EPS), lipopolissacarídeos e glutamato, capazes de atravessar a parede intestinal e afetar diretamente o SNE, além de interagir com receptores específicos, como receptores acoplados à proteína G e receptores *Toll-like* (ANSARI *et al.*, 2023).

As principais causas de alterações na microbiota intestinal observadas na depressão e da ansiedade

Com a elucidação no contexto psiquiátrico, do impacto da microbiota intestinal na homeostase humana por meio do eixo intestino-cérebro, o conceito de um “eixo microbiota-intestino-cérebro” evoluiu. Suda & Matsuda (2022) relataram em sua pesquisa que experimentos em animais revelaram que a disbiose intestinal está envolvida na resposta anormal ao estresse, neurogênese reduzida e neuroinflamação no hospedeiro, tudo isso pode estar relacionado ao início da depressão. Experimentos envolvendo camundongos livres de germes que receberam transplante de microbiota fecal de pacientes com o transtorno indicaram fortemente que a microbiota intestinal contribuiu para o início dos sintomas depressivos.

Na depressão, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* são os filos mais afetados, especialmente no aumento da proporção *Bacteroidetes/Firmicutes* em pacientes com depressão, caracterizado por um enriquecimento do gênero *Bacteroides* e uma depleção dos gêneros *Blautia*, *Faecalibacterium* e *Coprococcus*. Um aumento em *Eggerthella* e diminuição em *Sutterella* também foram consistentemente demonstrados em pacientes com depressão (LIU *et al.* 2023).

Há evidências circunstanciais sobre o risco aumentado observado de transtornos mentais graves após o uso de antibióticos, mesmo 5 a 10 anos após o uso. A associação entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento subsequente de depressão ocorre em grande parte porque os antibióticos reduzem a diversidade da microbiota intestinal. Além disso, uma dieta pouco saudável e exposições ambientais que influenciam a composição microbiana intestinal demonstraram estar altamente associadas ao aumento da

incidência de depressão e da ansiedade nos últimos anos (LIU *et al.*, 2023).

Ademais, hábitos alimentares irregulares podem levar o indivíduo a desenvolver a disbiose intestinal, provocando um aumento de citocinas inflamatórias, que têm sido associadas à depressão e ansiedade. A inflamação pode afetar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo que substâncias inflamatórias entrem no cérebro e influenciem a saúde mental (KIM *et al.*, 2021).

Os efeitos dos probióticos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e sua ação no tratamento da depressão e da ansiedade

Acredita-se que os probióticos têm a capacidade de aliviar os transtornos de humor propagando sinais ao cérebro através do nervo vago. Para comprovar isto foi efetuada uma nova elaboração composta pelos probióticos: *Bifidobacterium bifidum* nova BBF7 10 mg/mL, *Bifidobacterium Longum* nova BLG2 5 mg/mL e *Lactobacillus paracasei* TJB8 10 mg/mL. Essa fórmula atingiu os meios que regulam os estados de ansiedade e depressão e modificam as atividades da barreira intestinal em um modelo 3D sem ter efeitos colaterais prejudiciais (FERRARI *et al.*, 2024).

Para investigar essas descobertas, foi realizado um ensaio randomizado multicêntrico para analisar os impactos dos probióticos *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* BORI, para verificar o aspecto emocional em idosos saudáveis por 12 semanas. O resultado destes estudos foi que os probióticos estimularam a flexibilidade mental e diminuíram o estresse nos idosos (KIM *et al.*, 2021).

Na mesma direção, foi realizado um ensaio clínico piloto randomizado com 49 participantes diagnosticados com depressão em Londres, sendo que alguns voluntários ingeriram probióticos todos os dias por oito semanas. Os resultados demonstraram melhorias na pontuação da

Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, comparados com o grupo placebo, os sintomas de depressão e de ansiedade, seus resultados foram melhores do os com placebo (NIKOLOVA *et al.*, 2023). Um suplemento probiótico ou placebo indistinguível abrangendo maltose foi estudado mostrando uma interação tempo versus grupo na ativação do hipocampo durante o processamento da memória de trabalho, evidenciando uma função remediada do hipocampo no grupo probiótico (SCHNEIDER *et al.*, 2023).

Para reforçar esses resultados, foi realizado um estudo randomizado com 40 pacientes depressivos, aonde foram distribuídos para receberem *Lactobacillus plantarum* PS128 ou placebo. Foram observados nos resultados que os receberam o PS128 manifestaram uma redução considerável na fadiga e nos sintomas depressivos. Observou-se também que os pacientes obtiveram uma redução nas ondas cerebrais de alta frequência, indicando um efeito positivo do probiótico na qualidade do sono e no emocional dos participantes (HO *et al.*, 2021). Por outro lado, a utilização de probióticos, pode trazer ausência de efeito significativo (HO *et al.*, 2021, SCHNEIDER *et al.*, 2023, NIKOLOVA *et al.*, 2023, NG *et al.*, 2018).

Outrossim, uma intervenção com duração de 12 semanas avaliou os efeitos de uma formulação probiótica composta por *Levilactobacillus brevis* P30021 e *Lactiplantibacillus plantarum* P30025 em 44 pacientes com estresse. Observou-se um efeito benéfico relevante sobre os sintomas depressivos, com redução significativa da reatividade cognitiva ao humor triste (CASERTANO *et al.*, 2024). Reforçando tais achados, 135 adultos saudáveis receberam uma suplementação probiótica com *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 durante 4 semanas, para confirmar a eficácia no potencial do probiótico. Análises posteriores detectaram um maior benefício com

indivíduos com uma vida mais saudável (MORALES & TORRES *et al.*, 2023). A utilização de ressonâncias magnéticas se mostrou promissora para observar mudanças na conectividade funcional associadas ao humor. Ela pontuou alterações na rede de modo padrão, rede de saliência e rede do giro frontal médio e superior no grupo que recebeu probióticos, em comparação aos grupos placebo e controle (CASERTANO *et al.*, 2024, MORALES & TORRES *et al.*, 2023, BAGGA *et al.* 2019).

A utilização de *Bifidobacterium longum* NCC3001 saudáveis com estresse leve a moderado, revelou que o probiótico reduziu o estresse percebido e melhorou a qualidade subjetiva do sono em comparação ao placebo (BOEHME *et al.*, 2023). Quando associado à metabolômica fecal, mostrou que a abundância de *Bifidobacterium longum* NCC3001 correlacionou-se com melhora nos escores psicológicos e diminuição da ativação da amígdala diante de estímulos negativos (MARTIN *et al.*, 2024).

Quando se trata do probiótico JYLP-326, pode se obter melhora nos sintomas de ansiedade, depressão e insônia. Além disso, pode apresentar também alterações na metabolômica fecal, como a redução de etil sulfato e aumento de ciclohexilamina, sendo associadas à diminuição da ansiedade (ZHU *et al.*, 2023). Entende-se também que efeitos de uma suplementação probiótica em pacientes com transtorno depressivo indicaram uma diminuição mais acentuada dos sintomas depressivos no grupo probiótico (n=21) em contraste com o placebo (n=26), medida pela escala *Hamilton Depression Rating Sale* (SCHAUB *et al.*, 2022). Pode-se observar melhora nos sintomas afetivos já na semana 4, mantida até a semana 8, avaliando alterações nos sintomas depressivos em 10 dias com consumo diário de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 (SCHAUB *et*

al., 2022, WALLACE & MILEV, 2021) realizaram um piloto aberto de oito semanas.

CONCLUSÃO

As intervenções com os probióticos mostram resultados importantes e positivos na conectividade funcional cerebral, bem como melhorias no sono e consequentemente no psicológico dos participantes. Assim, os probióticos mostraram-se eficaz e com um grande potencial

no auxílio a intervenção terapêutica e distúrbios de humor, afetando as vias neuronais e imunológicas, além da sua habilidade de regular a microbiota intestinal, que estão envolvidas na origem da depressão e ansiedade. No entanto, são necessários estudos contínuos sobre a função dos probióticos, e a personalização dos tratamentos com estratégias mais eficazes para o manejo desses transtornos, tendo em vista a situação multifatorial da depressão e ansiedade, não devendo ser o único caminho terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSARI, F. *et al.* O papel dos probióticos e prebióticos na modulação do eixo intestino-cérebro. *Fronteiras da Nutrição*, v. 26, n.1, p. 01-15. 2023. doi: 10.3389/fnut.2023.1173660.
- BAGGA, D. *et al.* Influence of 4-week multi-strain probiotic administration on resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *European Journal of Nutrition*, v. 58, n. 5, p. 1821-1827. 2019. doi: 10.1007/s00394-018-1732-z.
- BOEHME, M. *et al.* Bifidobacterium longum *subsp.* longum reduces perceived psychological stress in healthy adults: an exploratory clinical trial. *Nutrients*, [S.l.], v. 15, n. 14, p. 3122, 13 jul. 2023. doi: 10.3390/nu15143122.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Depressão. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-az/d/depressao#:~:text=De%20acordo%20com%20estudo%20epidemiol%C3%B3gico,associada%20a%20um%20transtorno%20f%C3%ADsico>. Acesso em 22 de março de 2025.
- BRITO, F.C.R *et al.* Relação dos efeitos dos prebióticos e dos probióticos na patogênese da ansiedade. *Revista Ciência Plural*, v. 10, n.3, pág. 01-21. 2024. DOI: 10.21680/2446-7286.2024v10n3ID36114.
- CASERTANO, M. *et al.* Gaba-producing lactobacilli boost cognitive reactivity to negative mood without improving cognitive performance: A human Double-Blind Placebo-Controlled Cross-Over study. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 122, n.1, p. 256-265. 2024. doi: 10.1016/j.bbi.2024.08.029.
- CHO, H *et al.* Efeito sinérgico semelhante ao antidepressivo de ácidos graxos poliinsaturados n-3 e probióticos através do eixo cérebro-intestino em ratos expostos a estresse leve crônico. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 116, n.1, p. 01-10. 2023. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109326.
- FERRARI, S *et al.* An Innovative Probiotic-Based Supplement to Mitigate Molecular Factors Connected to Depression and Anxiety: An In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 4774, p. 01-23. 2024. doi: 10.3390/ijms25094774.
- FROTA, I. *et al.* Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. *Journal of Health and Biological Sciences*, v. 10, p. 1-8, 2022. doi: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3971>.
- GAO, J *et al.* Probióticos no tratamento da depressão e suas comorbidades: uma revisão sistêmica. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13; n.1; p. 01-25. 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1167116.
- HO, Y. T *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*, Basel, v. 13, n. 8, p. 2820, 17 ago. 2021. doi: 10.3390/nu13082820.
- KIM, C. *et al.* A suplementação de probióticos melhora a função cognitiva e o humor com mudanças na microbiota intestinal em idosos residentes na comunidade: um ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Journal of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 76, n.1, p. 32-40. 2020. doi: 10.1093/gerona/glaa090.
- KREUZER, K. *et al.* The PROVIT Study—Effects of multispecies probiotic add-on treatment on metabolomics in major depressive disorder—a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolites*, [S.l.], v. 12, n. 8, p. 770, 21 ago. 2022. doi: 10.3390/metabo12080770.
- LIMA, R.S.P *et al.* Suplementação de probióticos na modulação intestinal em indivíduos disbióticos com depressão: uma revisão integrativa. *Nutrição Brasil*, v. 23, n.3, p. 1004-1015. 2024. doi: <https://doi.org/10.62827/nb.v23i3.3023>.
- LIU, L *et al.* Microbiota intestinal e seus metabólitos na depressão: da patogênese ao tratamento. *Ebiomedicine The Lancet*, v. 90, n.1, p. 01-13. 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>.
- MARTIN, F.P. *et al.* Metabolome-associated psychological comorbidities improvement in irritable bowel syndrome patients receiving a probiotic. *Gut Microbes*, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 2347715. 2024. doi: 10.1080/19490976.2024.2347715.

MENDES, K.D.S, SILVEIRA, R.C.C.P, GALVÃO C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto-Enfermagem*, v.17; n.4; p. 758-764. 2008. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

MINAYO, M.S; MIRANDA, I; TELHADO, R.S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 26; n. 9; p. 4087-4099. 2021. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>.

MORALES-TORRES, R. *et al.* Psychobiotic effects on anxiety are modulated by lifestyle behaviors: a randomized placebo-controlled trial on healthy adults. *Nutrients*, [S.l.], v. 15, n. 7, p. 1706 - 1731. 2023. doi: 10.3390/nu15071706.

NG, Q. X. *et al.* A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, v. 228, p. 13-19, 2018. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.063.

NIKOLOVA, V.L. *et al.* Aceitabilidade, tolerabilidade e estimativas dos supostos efeitos do tratamento dos probióticos como tratamento adjuvante em pacientes com depressão. *Psiquiatria JAMA*, v. 80, n.8, p. 842-847. 2023.

NUNES, B.C *et al.* Mecanismos neurobiológicos da Depressão: implicações para diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of One Health*, v. 2, n.1, p. 495 -508. 2025. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.1817.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Depressão e outros transtornos mentais comuns: estimativas de saúde global. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>. Acesso em 22 de março de 2025.

REININGHAUS, E. Z. *et al.* PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - A randomized controlled trial. *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 3205, 2020. doi: 10.3390/nu12113422.

ROMAN, P. *et al.* A pilot randomized controlled trial to explore cognitive and emotional effects of probiotics in fibromyalgia. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 10965. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-29388-5.

SCHAUB, A.C. *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 227. 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>.

SCHNEIDER, E. *et al.* Effect of high-dose short-term probiotic supplementation on cognition, related brain functions, and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 48, n. 1, p. 23-33, 2023. doi: 10.1503/jpn.220117.

SMITH, D. E. R.; ANTHONY, D. C. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis in depression. *Nutrients*, v. 15, n. 8, p. 1-28, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081880>.

SUDA, K.; MATSUDA, K. How microbes affect depression: underlying mechanisms through the gut-brain axis and the modulatory role of probiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1-17, 2022. doi: 10.3390/ijms23031172.

WALLACE, C. J. K.; MILEV, V. The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: clinical results from an open-label pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, [S.l.], v. 12, p. 618279. 2021. doi: 10.3389/fpsy.2021.618279.

ZHU, R. *et al.* The psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 alleviates anxiety, depression, and insomnia symptoms in anxious university students through modulation of the gut microbiota and its metabolism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2023. doi: 10.3389/fcimu.2023.1158137.