

REVISÃO INTEGRATIVA

ASSOCIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

ASSOCIATION OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE TREATMENT OF ANXIETY AND DEPRESSION

**Alice Mader de Oliveira¹; Fernanda Cristina Silva de Freitas²; Isabella Soares de Oliveira
Silva³; Juraci do Nascimento Brandão⁴; Vanessa Catarine Oliveira França⁵; Débora
Fernandes Rodrigues⁶.**

1. Estudante de Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, 2023.
alicemader13@gmail.com
2. Estudante de Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, 2023.
Fernandafreitas.4642@aluno.unibh.br
3. Estudante de Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, 2023.
Isabella_oliveira31@hotmail.com
4. Estudante de Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, 2023.
Juracybrandao@ymail.com
5. Estudante de Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG, 2023.
Vanessafranca.0637@aluno.unibh.br
6. Doutora em Ciência de Alimentos. UFMG, 2018. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte
UniBH. Belo Horizonte, MG. debora.f.rodrigues@prof.unibh.br

RESUMO: Na crescente associação entre a microbiota intestinal (MI) e saúde mental, destaca-se o importante papel do eixo microbiota-intestino-cérebro (MGBA). Esta revisão literária tem como objetivo explorar essa relação e analisar a influência da MI sobre sintomas de ansiedade e depressão, avaliando especialmente o potencial terapêutico dos probióticos e da dieta. Realizado através de uma análise integrativa, teve a pesquisa conduzida através de buscas nas bases de dados LILACS, MedLine e Scielo. A seleção incluiu artigos originais em português e inglês, de livre acesso e publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos estudos não relacionados ao tema, provenientes de livros, e aqueles envolvendo roedores, crianças ou adolescentes, com o intuito de garantir abrangência, relevância e atualidade na seleção dos trabalhos. A revisão incluiu nove estudos que forneceram dados valiosos sobre a associação entre a MI e ansiedade e depressão. Diferenças na composição bacteriana, benefícios dos probióticos na redução de sintomas e a influência da dieta foram pontos destacados. A complexidade do eixo intestino-cérebro e o papel crucial dos metabólitos também foram abordados. Os resultados apontam para a percepção relevante da MI na saúde mental, com implicações práticas para estratégias terapêuticas inovadoras e personalizadas. No entanto, a carência de ensaios clínicos específicos na área psiquiátrica e a necessidade de estudos mais amplos destacam-se áreas críticas para pesquisas futuras. A relação entre dieta, probióticos e o MGBA emerge como promissora, oferecendo caminhos para intervenções eficazes nos transtornos mentais.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota intestinal, disbiose intestinal, ansiedade, depressão, modulação intestinal.

ABSTRACT: *In the growing association between intestinal microbiota (IM) and mental health, the important role of the microbiota-gut-brain axis (MGBA) stands out. This literary review aims to explore this relationship and analyze the influence of the IM on symptoms of anxiety and depression, especially evaluating the therapeutic potential of probiotics and diet. Carried out through an integrative analysis, the research was conducted through searches in the LILACS, MedLine and Scielo databases. The selection included original articles in Portuguese and English, freely accessible and published in the last 5 years. Studies unrelated to the topic, from books, and those involving rodents, children or adolescents were excluded, with the aim of ensuring comprehensiveness, relevance and timeliness in the selection of works. The review included nine studies that provided valuable data on the association between the IM and anxiety and depression. Differences in bacterial composition, benefits of probiotics in reducing symptoms and the influence of diet were highlighted points. The complexity of the gut-brain axis and the crucial role of metabolites were also addressed. The results point to the relevant perception of the IM in mental health, with practical implications for innovative and personalized therapeutic strategies. However, the lack of specific clinical trials in the psychiatric area and the need for broader studies highlight critical areas for future research. The relationship between diet, probiotics and the MGBA emerges as promising, offering paths for effective interventions in mental disorders.*

KEYWORDS: *Intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, anxiety, depression, intestinal modulation.*

1. INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial de Saúde apontam que o Brasil é o país com o maior número de pessoas ansiosas: 9,3% da população (Ministério da Saúde, 2023). Há também um enorme alerta sobre a saúde mental dos brasileiros, já que uma em cada quatro pessoas no país sofrerá com algum transtorno mental ao longo da vida (Conselho Nacional da Saúde 2023). O Transtorno de Ansiedade (TA) é uma condição que impacta negativamente o funcionamento social e ocupacional, além de ser o quadro psiquiátrico mais comum tanto em crianças quanto em adultos conforme destacado por Castillo *et al.* (2023).

Segundo dados de estudos epidemiológicos realizados pelo Ministério da Saúde em 2022, a depressão é reconhecida como um problema médico grave e amplamente prevalente, com uma taxa de aproximadamente 15,5% ao longo da vida. Estudos como os de Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020) e Tian *et al.* (2022) indicam que a microbiota intestinal (MI) tem uma relação intrínseca com o transtorno depressivo maior (TDM), já que desempenha um papel crucial na regulação do sistema nervoso central e na comunicação entre o intestino e o cérebro.

O Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro (EMIC) ou Microbiota-Gut-Brain Axis (MGBA) refere-se ao complexo sistema de comunicação entre o trato

gastrointestinal humano, os microrganismos que o habitam e os sistemas nervosos periférico e central (MORALES-TORRES *et al.*, 2023). Valiengo e Chaud (2022) relatam que a ansiedade ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando na liberação de cortisol, o qual afeta a função gastrointestinal e a composição da MI.

A MI consiste em uma comunidade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, protozoários e fungos no trato gastrointestinal, e é definida como a totalidade desses micróbios e seus componentes genômicos (LEE *et al.*, 2021). Um conjunto substancial de trabalhos, como o de Reininghaus *et al.* (2020) indica que a MI está implicada na saúde mental através de interações bidirecionais dentro do MGBA, que envolve as vias imunológicas, neurais, endócrinas e metabólicas entre o intestino e o cérebro. Lee *et al.* (2021), ainda, propõe que a perturbação do MGBA leva a respostas e comportamentos alterados e está envolvida em vários transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão e a ansiedade.

A perda do estado simbiótico da MI, conhecida como disbiose, tem implicações diretas na saúde humana, podendo resultar em diversas doenças gastrointestinais. Esse desequilíbrio compromete a integridade da barreira intestinal, favorecendo a translocação de microrganismos ou metabólitos

patobiontes para a corrente sanguínea, desencadeando uma resposta imuno-mediada.

Morales-Torres *et al.* (2023) destaca o nervo vago como o principal constituinte do sistema nervoso parassimpático, representando a via intermediária mais direta entre o intestino e o cérebro. Fernandes *et al.* (2020) destaca também os papéis que os neurotransmissores, como noradrenalina e serotonina desempenham na resposta à ansiedade e à depressão. As células enteroendócrinas interagem diretamente com as fibras vagais, por meio da liberação de serotonina, que ativa a 5-hidroxitriptamina-3 em fibras aferentes vagais ou por meio de hormônios intestinais (GENEROSO *et al.*, 2023).

Nesse sentido, o triptofano (TPH) é um aminoácido essencial crítico para a síntese de proteínas, e que emergiu como um ator chave no MGBA. É o único precursor do neurotransmissor serotonina, que é vital para o processamento da regulação emocional, da fome, do sono e da dor, bem como para a motilidade do cólon e a atividade secretora no intestino (ROTH *et al.*, 2023). Roth *et al.* (2023) comenta também que a desregulação dos metabólitos do TPH desempenha um papel central na patogênese de muitos distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

A MI influencia o metabolismo do TPH direta e indiretamente, com alterações correspondentes no comportamento e na cognição, e atualmente tem recebido muita atenção como alvo terapêutico para ansiedade e depressão (ROTH *et al.*, 2023).

Minayo *et al.* (2021) destaca que, apesar dos tratamentos farmacológicos estabelecidos, muitos pacientes enfrentam respostas inadequadas ou efeitos colaterais adversos. Nesse contexto, terapias alternativas, como a administração de psicobióticos para modular a MI entérica, emergem de forma promissora para o tratamento dos sintomas psicológicos associados à ansiedade e depressão.

Os psicobióticos foram definidos como probióticos ou prebióticos que, após ingestão em quantidades adequadas, produzem influência positiva na saúde mental. O efeito dos psicobióticos tem sido atribuído ao seu impacto no MGBA, que controla a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e a MI (HEIDARZADEH-RAD *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que a compreensão dessa relação é uma área de pesquisa em evolução, e novas descobertas podem fornecer dados adicionais sobre como a MI influencia a saúde mental, incluindo a depressão.

Diante disso, este estudo visa aprofundar a compreensão relação da a MI e a saúde mental, principalmente no que diz respeito à ansiedade e à depressão.

2. METODOLOGIA

Este estudo adota uma abordagem de revisão integrativa, seguindo as recomendações metodológicas de SOUZA (2010). Para a identificação e análise dos artigos, foram implementadas fases específicas de verificação. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados eletrônicas, como LILACS, MedLine e Scielo, com o intuito de garantir abrangência e representatividade na seleção dos trabalhos.

A estratégia de busca foi elaborada com base no método Booleano, incorporando descritores-chave para a realização do estudo, tais como microbiota, ansiedade, depressão, saúde mental, e eixo intestino-cérebro, tanto em português quanto em inglês. Essa abordagem visa assegurar a inclusão de estudos pertinentes ao tema.

O período de busca ocorreu de agosto a novembro de 2023. Os critérios de elegibilidade foram criteriosamente estabelecidos, abrangendo a inclusão de artigos originais, escritos nas línguas portuguesa e inglesa, de livre acesso e publicados nos últimos cinco

anos. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram aplicados de maneira rigorosa, eliminando trabalhos não relacionados ao tema, além daqueles sem acesso integral nas bases de dados, livros, e aqueles que abordam estudos em roedores, crianças ou adolescentes. Essa análise metodológica busca a robustez e a relevância dos estudos incorporados à presente revisão literária integrativa.

3. RESULTADOS

O fluxograma de pesquisa está ilustrado na Figura 1.

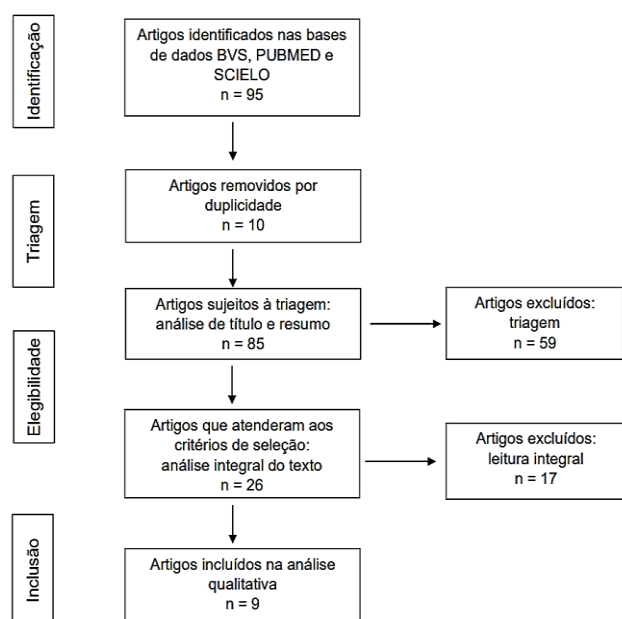


Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica

Autores: Elaborado pelas autoras (2023)

Conforme demonstrado na Figura 1, no processo de revisão da literatura, foram inicialmente identificados 95 artigos relevantes para a pesquisa. No entanto, após a aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão, 10 artigos foram removidos por duplicidade. Em seguida, durante a triagem com base em resumo/título, 59 artigos foram excluídos por diferentes motivos, sendo eles:

1. Não estarem relacionados ao tema: 15 artigos.
2. Não ter o texto íntegro disponível nas bases de dados: 12 artigos.
3. Artigos disponíveis em livros: 8 artigos.

4. Artigos com estudo em roedores, crianças ou adolescentes: 24 artigos.

Após a leitura integral, outros 17 artigos foram excluídos devido a critérios mais específicos, como: não relacionados ao tema, sem acesso integral nas bases de dados, disponíveis em formato de livro, e aqueles que abordam estudos em roedores, crianças ou adolescentes. Essa análise metodológica busca assegurar a robustez e a relevância dos estudos incorporados à presente revisão literária integrativa resultando em um total de 59 exclusões. Essa abordagem sistemática garantiu a seleção de 9 artigos finais que atendiam aos critérios estabelecidos para a revisão.

Esses 9 artigos, que abordam diversos aspectos da relação entre MI e saúde mental, constituem a base da revisão da literatura. O processo rigoroso de seleção assegurou a inclusão de estudos originais, textos em português e inglês, artigos de livre acesso e publicações recentes, proporcionando uma visão abrangente e atualizada sobre o tema.

Os estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1 – Sumarização dos estudos incluídos nesta revisão

AUTOR /ANO	MÉTODO DE ESTUDO	POPULAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	DURAÇÃO	CONCLUSÕES
CHEN <i>et al.</i> , 2021	Teste aberto	Adultos de 20 a 65 anos com TDM diagnosticada N=11	<i>Lactobacillus plantarum</i> .	8 semanas	Diminuição dos sintomas depressivos, Diminuição dos níveis séricos de proteínas C reativas de alta sensibilidade e interleucina-6.
HEIDARZADEH-RAD <i>et al.</i> , 2020	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos de 20 a 50 anos com TDM diagnosticada N=110	<i>Lactobacillus Helveticus</i> + <i>Bifidobacterium Longum</i> ou <i>Galacto-oligosacarídeo</i>	8 semanas	Melhoria dos sintomas depressivos e diminuição significativa na pontuação do BDI* no grupo probiótico. Níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro significativamente mais elevados Aumento da resposta antidepressiva no grupo probiótico
LEE <i>et al.</i> , 2021	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos de 19 a 65 anos com estresse psicológico e sintomas de depressão e/ou ansiedade N=104	<i>Lactobacillus reuteri</i> + <i>Bifidobacterium adolescentis</i> liofilizados com maltodextrina	8 semanas	Diferenças nas prevalências bacterianas em diferentes transtornos Melhora significativa nos sintomas depressivos, na qualidade do sono e nos sintomas de ansiedade Diminuição nos níveis séricos de interleucina-6 e no seu efeito patológico de inflamação crônica e autoimunidade
MORALES-TORRES <i>et al.</i> , 2023	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos de 18 a 65 anos N=134	<i>Lactobacillus helveticus</i> + <i>Bifidobacterium longum</i>	4 semanas	Relevância do papel do estilo de vida e padrão alimentar no que diz respeito à saúde mental geral e à eficácia dos probióticos. Interação entre pontuações altas em comportamento saudável e ingestão de probióticos Efeitos positivos sobre a ansiedade, dificuldades na regulação emocional e atenção plena Nervo vago como via de sinalização neural através do sistema nervoso autônomo
REININGHAUS <i>et al.</i> , 2020	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos de 18 a 75 anos com diagnóstico atual de episódio depressivo N=82	<i>Lactobacillus casei</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus paracasei</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Lactobacillus salivarius</i> + <i>Lactococcus lactis</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Lactobacillus plantarum</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + D-Biotin (vitamina B7)	4 semanas	A diversidade da MI aumentou no grupo probiótico após a intervenção Regulação positiva da síntese de vitaminas B6 e B7 Relação da dieta com sintomas de depressão Influências nas vias associadas às comorbidades somáticas afetando positivamente as comorbidades somáticas

RUDZKI <i>et al.</i> , 2019	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos idade média de 39 anos diagnosticados com TDM N=79	<i>Lactobacillus plantarum</i>	8 semanas	Melhora do desempenho e funções cognitivas Destaque da síntese de triptofano como influência direta em pacientes com TDM Diminuição a concentração do metabólito do triptofano, quinurenina no grupo probiótico
SCHAUB <i>et al.</i> , 2022	Ensaio duplo-cego, randomizado	Adultos com episódios depressivos atuais N=44	<i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>Bifidobacterium breve</i> + <i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Bifidobacterium infantis</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus plantarum</i> + <i>Lactobacillus paracasei</i> + <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	4 semanas	Melhoria significativa nas pontuações HAMD** no grupo probiótico Diminuição dos sintomas depressivos no grupo probióticos Promoção da produção de metabólitos derivados do intestino Atuação sobre funções de modulação do sistema imunológico, efeitos neuroinibitórios e neuroexcitatórios, propriedades antioxidantes
TIAN <i>et al.</i> , 2022	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Adultos diagnosticados com TDM N=45	<i>Bifidobacterium breve</i>	4 semanas	Melhoria do humor Diminuição significativa na pontuação HAMD** no grupo probiótico Atenuação significativa de sintomas da depressão
ZHU <i>et al.</i> , 2023	Ensaio randomizado e controlado por placebo	Estudantes com sintomas de ansiedade e depressão N=60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	3 semanas	A MI do grupo probiótico apontou um índice de diversidade significativamente maior do que o grupo controle. Alívio dos sintomas de ansiedade, depressão e insônia em estudantes ansiosos pelos testes após a administração do <i>Lactobacillus plantarum</i> Restauração parcial da MI perturbada.

Autores: Elaborado pelas autoras (2023)

*Inventário de depressão de Beck (BDI) inventário de autorrelato de múltipla escolha com 21 perguntas, um dos instrumentos mais amplamente utilizados para medir a gravidade da depressão

**Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) questionário utilizado para fornecer uma indicação de depressão e como um guia para avaliar a recuperação

Iniciamos nossa análise direcionando o foco para o estudo conduzido por Chen et al. (2021). Neste estudo, os participantes recrutados foram instruídos a tomar uma cápsula de *Lactobacillus plantarum* PS128 duas vezes ao dia, pela manhã e à tarde. Cada cápsula continha 300 mg de probióticos, equivalente a 3×10^{10} unidades formadoras de colônias (UFC) de *Lactobacillus plantarum* PS128. Dada a influência potencial da atividade física e da dieta na composição da microbiota intestinal (MI), os participantes foram orientados a manter inalterados seus estilos de vida e padrões alimentares. A medicação também deveria permanecer constante durante o período de intervenção. Em caso de alteração do psicotrópico devido à piora clínica, o paciente era excluído do estudo. A adesão foi monitorada contando-se os comprimidos em cada visita, realizadas no início do estudo e nas semanas 2, 4 e 8. Em todas as visitas, foram avaliados os sintomas depressivos, e amostras de sangue e fezes foram coletadas no início e no final do estudo para análise de marcadores de inflamação e permeabilidade intestinal. Após a intervenção, observou-se uma diminuição significativa nos sintomas depressivos, e algumas mudanças nos gêneros de bactérias da MI foram correlacionadas com alterações nos sintomas e biomarcadores.

Um estudo adicional conduzido por Heidarzadeh-Rad et al. (2020) adotou uma abordagem duplo-cega, randomizada e controlada por placebo, com três braços paralelos: probióticos, prebióticos e placebo. Os participantes foram randomizados em proporções iguais e receberam a intervenção ao longo de 8 semanas. Instruídos a consumir um sachê diariamente durante esse período, cada sachê de probióticos continha 10^{10} UFC de uma combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 liofilizado e *Bifidobacterium longum* R0175, juntamente com excipientes. Os sachês de prebióticos continham 4g de pó de galactooligossacarídeo por sachê, enquanto os de placebo continham apenas excipientes. A

conformidade foi definida pela ingestão de no mínimo 80% dos sachês. Durante a intervenção, os participantes mantiveram inalterados o consumo de medicamentos controlados, suplementos probióticos ou vitaminas. O estudo priorizou uma abordagem rigorosa na randomização e na manutenção do sigilo, proporcionando uma base sólida para a análise subsequente dos dados. Os resultados indicaram melhorias nos sintomas de depressão, possivelmente associadas ao aumento dos níveis de fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF). O grupo probiótico apresentou um aumento significativo nos níveis de BDNF em comparação com os grupos prebiótico e placebo, correlacionando-se inversamente com a gravidade da depressão em relação ao placebo. No grupo prebiótico, houve uma redução nos níveis de BDNF, embora não significativa em comparação com o grupo placebo.

Na pesquisa de Lee et al. (2019) os participantes foram aleatoriamente designados para o grupo experimental, no qual receberiam o probiótico NVP-1704, ou para o grupo de controle, recebendo placebo. Os participantes foram orientados a tomar duas cápsulas diariamente com água ao longo de oito semanas. Cada cápsula de 500 mg de NVP-1704 continha $2,0 \times 10^9$ UFC de *Lactobacillus reuteri* NK33 e $0,5 \times 10^9$ UFC de *Bifidobacterium adolescentis* NK98, totalizando $2,5 \times 10^9$ UFC. Na primeira visita, dados demográficos, médicos e antropométricos foram coletados, juntamente com eletrocardiograma, hemograma, perfil bioquímico e exame de urina de cada participante. Portanto, o objetivo do estudo foi investigar se a administração do probiótico NVP-1704 teria impactos mensuráveis em parâmetros de saúde, com ênfase em comparação com um grupo controle que recebeu placebo. Após a intervenção, houve uma redução significativa dos sintomas depressivos assim como uma melhoria na qualidade do sono daqueles que receberam a suplementação em comparação com o

grupo placebo. O tratamento também levou a uma diminuição nos níveis séricos de interleucina-6, indicador de inflamação, evidenciando que a administração de probióticos diminui o estado inflamatório do corpo.

O estudo de Morales-Torres *et al.* (2023) foi um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de quatro semanas. Os participantes foram randomizados em um dos dois grupos experimentais, o da ingestão de probióticos e da ingestão de placebo. O probiótico continha 3×10^9 de UFC de duas cepas probióticas *Lactobacillus helveticus* R00052 e *Bifidobacterium longum* R0175 com excipientes. Enquanto o placebo continha apenas os excipientes. Os participantes foram instruídos a dissolver o probiótico/placebo em um copo de 300 mL de água uma vez ao dia no mesmo horário e a registrar a data e o horário de ingestão de cada dia. Todos os participantes completaram uma pesquisa de autorrelato com oito escalas validadas, completaram uma pesquisa de estilo de vida personalizada e entregaram uma amostra de fezes no início do experimento, antes de qualquer intervenção, após quatro semanas de intervenção e após as oito semanas de tratamento. Foram avaliados os efeitos da intervenção no bem-estar, qualidade de vida, regulação emocional e ansiedade. Em seguida, foi analisado como o estilo de vida modulava a eficácia dos probióticos. Os resultados mostraram uma relação entre rotina e a eficácia dos probióticos. Ressaltando que a administração de probióticos sem a adoção de comportamentos saudáveis não trouxe resultados significativos.

Reininghaus *et al.* (2020) conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de quatro semanas, em indivíduos com sintomas depressivos. Os voluntários foram divididos em dois grupos: probiótico e placebo. O grupo probiótico recebeu um suplemento que incluiu nove cepas bacterianas: *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus*

acidophilus W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62, *Bifidobacterium bifidum* W23. Além disso, foram adicionados ao produto probiótico 125 mg de D-Biotina (vitamina B7), 30 mg de cavalinha comum, 30 mg de colágeno de peixe e 30 mg de queratina mais matriz. O grupo placebo recebeu apenas as 125 mg de B7, 30 mg de cavalinha comum, 30 mg de colágeno de peixe e 30 mg de queratina mais matriz. A matriz incluía amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, frutooligossacarídeos, enzimas e sulfato de manganês. As visitas do estudo foram realizadas no momento da inclusão, após uma semana e após os 28 dias. As visitas clínicas incluíram coleta de sangue em jejum, fezes, testes psicológicos e cognitivos, bem como uma entrevista clínica incluindo efeitos colaterais da medicação do estudo e sintomas clínicos, para a análise e comparação dos efeitos nos parâmetros clínicos e na MI. Foram analisados os efeitos sobre sintomas psiquiátricos e função da barreira intestinal. Os resultados mostraram um aumento da diversidade da MI associada com uma melhora significativa nos sintomas psiquiátricos

O estudo de Rudzki *et al.* (2019) foi um ensaio duplo-cego, randomizado, paralelo e controlado por placebo de 8 semanas. Os pacientes foram designados aleatoriamente para o grupo placebo ou probiótico. Todos os participantes já recebiam um tratamento anterior com inibidores seletivos da recaptação da serotonina, o qual ficou inalterado durante o estudo. No grupo probiótico os pacientes receberam cápsulas de probiótico a serem tomadas duas vezes ao dia, uma cápsula pela manhã e uma à noite. Cada cápsula continha 10×10^9 UFC da bactéria probiótica *Lactobacillus Plantarum* 299v. No grupo placebo, os participantes receberam cápsulas placebo contendo pó de celulose cristalina. Após 4 semanas de intervenção, os pacientes foram designados para avaliação de

adesão. Após a intervenção, houve uma melhoria na atenção e na memória, além de uma diminuição significativa das citocinas responsáveis pelos processos inflamatórios e imunes no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo. Os autores destacam a importância do metabolismo do TPH (Figura 2) e utilizam em seu estudo o aminoácido e seu metabólito, quinurenina, como parâmetros bioquímicos de medição de distúrbios na síntese de serotonina em pacientes com TDM.

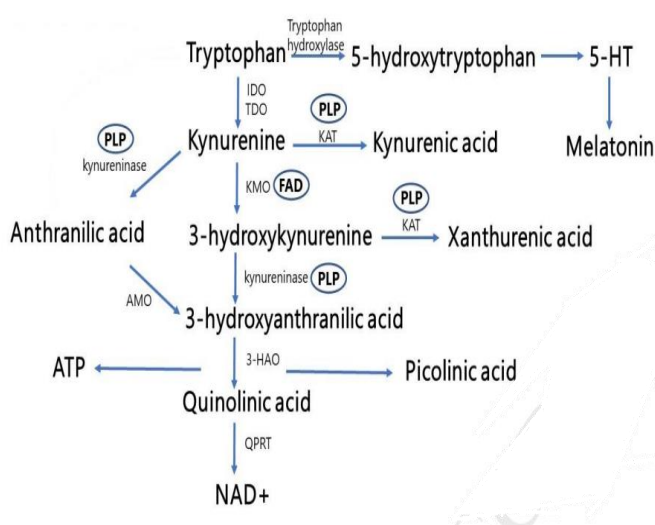


Figura 2 – Visão geral do metabolismo do triptofano através das vias da quinurenina e serotonina (5-HT), incluindo as principais enzimas e seus cofatores.

Autor: RUDZKI, Leszek *et al.* (2019)

No estudo de Schaub *et al.* (2022) foi realizado um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de uma terapia complementar probiótica durante quatro semanas em pacientes deprimidos. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos de estudo – grupo probiótico e grupo placebo – Tal probiótico continha oito cepas diferentes:

<i>Streptococcus</i>	<i>thermophilus</i>	NCIMB
30438, <i>Bifidobacterium</i>	<i>breve</i>	NCIMB
30441, <i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	NCIMB
30435, <i>Bifidobacterium</i>	<i>infantis</i>	NCIMB
30436, <i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	NCIMB
30442, <i>Lactobacillus</i>	<i>plantarum</i>	NCIMB

30437, *Lactobacillus paracasei* NCIMB 30439 e *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* NCIMB 30440. Durante a internação, os pacientes também receberam uma dieta padronizada contendo quantidades estáveis de fibras e carboidratos e foi registrada a medicação habitual dos pacientes. Os pacientes foram avaliados em três momentos diferentes, antes, ao final e quatro semanas após a intervenção. Nas avaliações, os voluntários completaram uma bateria de testes, composta por dados demográficos, medidas clínicas, imagens cerebrais e amostragem de fezes, para análise dos resultados. Os resultados demonstram que a administração de probióticos que promovem o crescimento de bactérias intestinais benéficas, reduz a vigilância da atenção para informações negativas em comparação com informações positivas em pessoas saudáveis.

O estudo de Tian *et al.* (2022), um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, incluiu dois braços paralelos: probióticos e placebo. Os participantes elegíveis foram randomizados em proporções iguais e receberam a intervenção por um período de 8 semanas. O suplemento probiótico foi administrado aos pacientes diariamente, cada unidade de contendo 10^{10} UFC de *Bifidobacterium breve* CCFM1025 liofilizado, enquanto o grupo placebo recebeu maltodextrina. As alterações dos sintomas psicométricos e gastrointestinais foram avaliadas usando escalas validadas de avaliação psiquiátricas e de sintomas gastrointestinais. Foram determinadas também medidas séricas de cortisol, fator de necrose tumoral alfa e Interleucina 1-beta. A renovação da serotonina na circulação, a composição da MI e os metabólitos do triptofano foram investigados para esclarecer os mecanismos de ação dos probióticos. Os resultados apontam que os problemas emocionais e gastrointestinais dos pacientes podem ser afetados pelo sistema serotoninérgico. O tratamento probiótico gerou alterações benéficas na MI e no metabolismo do

triptofano intestinal. Foi relatado uma diminuição dos sintomas depressivos no grupo probiótico em comparação com o placebo

O estudo de Zhu *et al.* (2023) avaliou ansiedade e depressão de estudantes. Os participantes foram divididos em dois grupos: probiótico e placebo. Um grupo adicional de estudantes não ansiosos formou o grupo controle saudável. Os participantes do grupo probióticos consumiram suplementos duas vezes por dia durante 3 semanas, com um intervalo de 12 horas entre as doses. O produto probiótico continha 1g de pó de *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 liofilizado em uma dosagem fixa de $1,5 \times 10^{10}$ UFC por sachê com maltodextrina como excipiente. Os participantes do grupo placebo receberam sachês com maltodextrina. Enquanto isso, o grupo controle saudável manteve seu estilo de vida normal. Questionários validados foram usados para avaliar as condições mentais no início e no final da intervenção e foram coletadas amostras fecais dos participantes por três dias consecutivos, armazenando-as a -80°C para análises. Os resultados apontaram uma relação dos sintomas de ansiedade com a MI alterada, e demonstraram que a regulação da MI pela ingestão de probióticos é capaz de reverter distúrbios de metabolismo do intestino. Após a intervenção, houve redução dos sintomas de depressão, estresse, ansiedade e insônia no grupo probiótico em comparação ao grupo placebo.

Em termos de semelhanças, todos os estudos mostraram a associação entre MI e cérebro, bem como suas vias de comunicação. Essa compreensão é fundamental para avançar no campo de pesquisa da MI e transtornos mentais.

Os resultados apresentados fornecem evidências consistentes sobre a ligação entre a MI e ansiedade e depressão. Os probióticos surgem como uma abordagem promissora para reduzir os sintomas de desses distúrbios. No entanto, são necessários mais

estudos para determinar sua eficácia e detalhes do tratamento.

5. DISCUSSÃO

Os resultados indicam uma relação clara entre MI e transtornos de ansiedade e depressão, além de demonstrarem intervenção com probióticos como uma estratégia eficaz para aliviar os sintomas. A suplementação de probióticos é capaz de reduzir a resposta ao estresse, a ansiedade, o comportamento depressivo, aumenta a expressão do BDNF e melhora a cognição.

A associação da MI no tratamento de ansiedade e depressão tem se destacado como uma área promissora de pesquisa, refletindo a crescente compreensão da interconexão entre o intestino e o cérebro. Diversos estudos têm explorado essa relação, revelando dados importantes sobre como a composição bacteriana pode influenciar estados mentais e emocionais.

Lee *et al.* (2021) estuda a MI e saúde mental através de interações bidirecionais dentro do MGBA, que envolve as vias imunológicas, neurais, endócrinas e metabólicas entre o intestino e o cérebro. Comenta ainda que a perturbação deste eixo leva a respostas e comportamentos alterados de estresse, e tem sido proposta como estando envolvida em vários transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.

Outros estudos como o de Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020), também evidenciam a ligação entre a composição da MI com transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão. A análise de diferenças nas prevalências bacterianas entre grupos controle e pacientes com esses transtornos sugere uma possível associação. Além disso, a pesquisa destaca a importância do MGBA na fisiopatologia desses distúrbios.

Schaub *et al.* (2022) destaca o papel do MGBA no TDM e enfatizam o potencial das abordagens de tratamento relacionadas à MI como terapias acessíveis, pragmáticas e não estigmatizantes para melhorar a eficácia dos tratamentos atuais na depressão e ansiedade.

Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020), Rudzki *et al.* (2019) e Schaub *et al.* (2022) comentaram sobre o papel da MI na produção e metabolização de vários compostos neuroativos, como os ácidos graxos de cadeia curta e os neurotransmissores. Além disso, a MI pode influenciar o processo de formação de novos neurônios no cérebro e a expressão de receptores de neurotransmissores no sistema nervoso central.

Além disso, a dieta emerge como um fator influenciador da composição e função da MI. Estudos, como o de Morales-Torres *et al.* (2023) enfatizam padrões alimentares e estilo de vida saudáveis como suporte ao crescimento da MI saudável, destacando a relação entre dieta e depressão. A relevância do conjunto de hábitos e costumes de vida saudáveis diz respeito à saúde mental geral e à eficácia dos probióticos na intervenção. Reininghaus *et al.* (2020) enfatiza a ligação entre a qualidade da dieta, a MI e a saúde mental através da regulação das funções metabólicas.

Lee *et al.* (2021) relacionou o desenvolvimento de vários distúrbios de saúde mental, incluindo depressão, ansiedade e insônia com a hiperatividade do eixo HPA. Rudzki *et al.* (2019) ainda comenta sobre o papel da MI no equilíbrio psiconeuroimunológico. Demonstraram que ela atua na modulação dos sistemas imunológico e neuroendócrino, através do eixo HPA, promovendo mudanças no metabolismo do triptofano, na regulação da neurogênese e na melhora da permeabilidade intestinal.

O uso de probióticos como terapia adjuvante tem sido explorado em vários estudos. Chen *et al.* (2021), Rudzki *et al.* (2019) e Zhu *et al.* (2023) destacam o

impacto benéfico do probiótico da espécie *Lactobacillus plantarum* na redução da gravidade dos sintomas associados à depressão e ansiedade.

Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020), por outro lado, expandiu sua pesquisa, enfatizando o tratamento com prebióticos. A identificação de componentes dietéticos específicos destaca a necessidade de abordagens mais personalizadas, levando em consideração a complexidade da interação entre alimentação e saúde mental. O estudo mostrou que a suplementação de galactooligossacarídeos afetou a composição da MI, promovendo a produção de Bifidobactérias, qual está diminuída em pacientes com TDM.

Morales-Torres *et al.* (2023) e Reininghaus *et al.* (2020) aprofundaram-se na compreensão do MGBA e nas associações entre doenças psiquiátricas e das vias associadas às comorbidades somáticas em indivíduos com depressão. Os autores mostram que a ingestão de suplementos probióticos ajuda a equilibrar a composição da MI em indivíduos com transtornos depressivos já no início do período de tratamento.

Zhu *et al.* (2023) contribuíram para a compreensão da via de comunicação bidirecional entre a MI e o cérebro, bem como validaram os efeitos psicológicos benéficos dos probióticos em indivíduos ansiosos. Morales-Torres *et al.* (2023) colocaram o MGBA como um dos tópicos mais relevantes da investigação corpo-cérebro, posicionando a MI como alvo de interesse clínico e destacando o nervo vago como via de sinalização neural através do sistema nervoso autônomo. Além disso, apresentam outros mecanismos implicados nesse eixo, como a produção de metabólitos microbianos, ácidos biliares, colina e ácidos graxos de cadeia curta, e o metabolismo de neurotransmissores – GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina –, incluindo uma forte regulação imunológica.

Schaub *et al.* (2022) trouxeram uma perspectiva única ao analisar os mecanismos de vários metabólitos derivados do intestino na saúde cerebral. Apontam como cepas do gênero *Lactobacillus* são capazes de produzir ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, butirato e propionato, que desempenham um papel importante na manutenção da saúde do hospedeiro e exercem efeitos benéficos sem induzir a remodelação da MI. Essa abordagem destaca a necessidade de compreender não apenas a composição bacteriana, mas também os produtos metabólicos resultantes, proporcionando uma visão mais abrangente dos processos envolvidos.

Os estudos destacam a importância da MI na saúde mental, e demonstram como sua composição, atividade funcional e metabólitos derivados do intestino, além do estilo de vida do hospedeiro, podem influenciar na saúde mental.

A consistência na eficácia dos probióticos abre portas para futuras investigações, mas há a necessidade de mais estudos e uma abordagem mais específica e personalizada para avançar nessa área de pesquisa.

5. CONCLUSÃO

Considerando a primícia fundamental deste estudo, destaca-se a crescente importância da microbiota intestinal (MI) no âmbito da saúde mental, evidenciando uma associação significativa entre a composição microbiana e os transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão.

O eixo de interação entre a microbiota, o intestino e o cérebro, conhecido como MGBA, emerge como um ponto crucial na compreensão da fisiopatologia desses distúrbios neuropsiquiátricos.

Os probióticos mostram-se promissores como terapia adjuvante, com estudos indicando benefícios na redução da gravidade dos sintomas associados à depressão e ansiedade. No entanto, existe a

necessidade de ensaios clínicos mais específicos em diferentes contextos psiquiátricos para validar seu potencial terapêutico.

Além disso, a dieta é reconhecida como um fator modulador da composição e da função da MI, sugerindo que padrões alimentares saudáveis podem apoiar o crescimento de bactérias benéficas e influenciar positivamente a saúde mental.

A complexidade das interações no MGBA, incluindo vias imunológicas, nervo vago e metabólitos microbianos, ressalta a necessidade de uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes.

Embora haja uma escassez de estudos com mais rigor científico, a promissora conexão entre MI e saúde mental, instiga a continuidade e expansão dessa linha de pesquisa para desenvolver estratégias terapêuticas inovadoras e personalizadas no campo da saúde mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTILLO, Ana Regina GL *et al.* Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, supl. 2, p. 20-23, dez. 2000b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000600006>. Acesso em: 25 out. 2023.
- CHEN, Hui-Mei *et al.* Psychophysiological effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: a preliminary 8-week open trial. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3731, 22 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13113731>. Acesso em: 9 nov. 2023.
- Conselho Nacional da Saúde. Ministério da Saúde (CNS) promoverá live sobre a saúde mental dos trabalhadores e trabalhadoras no Brasil. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2971-27-04-live-transtornos-mentais-e-adoecimento-no-ambiente-de-trabalho-como-enfrentar>. Acesso em: 25 out. 2023.
- FERNANDES, Luana Leal. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG): Uma Breve Análise. **Revista FAROL**, v. 10, n. 10, p. 155-165, 2020. Disponível em: <https://revista.farol.edu.br/index.php/farol/article/viewFile/253/192>. Acesso em: 25 out. 2023.
- GENEROSO, Jaqueline S. *et al.* The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric

disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 10 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>. Acesso em: 25 out. 2023.

HEIDARZADEH-RAD, Nazanin *et al.* Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 26, n. 4, p. 486-495, 30 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5056/jnm20079>. Acesso em: 9 nov. 2023.

LEE, Hyuk Joo *et al.* Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2660, 30 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13082660>. Acesso em: 9 nov. 2023.

LOPES, Amanda Brandão *et al.* Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 35, p. e8773, 6 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reac.e8773.2021>. Acesso em: 25 out. 2023.

MINAYO, Miryam de Souza; MIRANDA, Iasmim; TELHADO, Raquel Senna. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4087-4099, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>. Acesso em: 25 out. 2023.

Ministério da Saúde. DEPRESSÃO. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao#:~:text=%C3%89%20um%20problema%20m%C3%A9dico%20grave,torno%20de%2015,5%>. Acesso em: 9 nov. 2023.

MORALES-TORRES, Ricardo *et al.* Psychobiotic effects on anxiety are modulated by lifestyle behaviors: a randomized placebo-controlled trial on healthy adults. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1706, 31 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15071706>. Acesso em: 9 nov. 2023.

Organização Pan-americana da Saúde. (OPAS) DEPRESSÃO. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 9 nov. 2023.

REININGHAUS, Eva Z. *et al.* PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression—a randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3422, 8 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12113422>. Acesso em: 9 nov. 2023.

ROTH, William *et al.* Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. **International Journal of**

Molecular Sciences, v. 22, n. 6, p. 2973, 15 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22062973>. Acesso em: 25 out. 2023.

RUDZKI, Leszek *et al.* Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 100, p. 213-222, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>. Acesso em: 9 nov. 2023.

SCHAUB, Anna-Chiara *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, 3 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>. Acesso em: 9 nov. 2023.

SOUZA, Marcela Tavares de *et al.* Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Acesso em: 25 out. 2023.

TIAN, Peijun *et al.* *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 233-241, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>. Acesso em: 9 nov. 2023.

VALIENGO, Ana Graziela De Almeida; CHAUD, Daniela Maria Alves. Microbiota intestinal e sua relação com a saúde mental. **Vita et Sanitas**, v. 16, n. 1, p. 77-94, 2022. Disponível em: <https://fug.edu.br/revistas/index.php/VitaetSanitas/article/view/255/249>. Acesso em: 25 out. 2023.

ZHU, Ruizhe *et al.* Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 23 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>. Acesso em: 9 nov. 2023.