

Laticínios fermentados e não fermentados e/ou suplementados com probióticos na prevenção de sintomas associados às psicopatologias: uma revisão de literatura

Fermented and non-fermented dairy products and/or supplemented with probiotics in the prevention of symptoms associated with psychopathologies: a literature review

Arthur Gabriel Campos Cordeiro
UFLA
<https://orcid.org/0009-0002-5952-4282>

Mariana Araújo Vieira do Carmo
UFLA
<https://orcid.org/0000-0003-0069-2935>

E-mail: Arthur Gabriel Campos Cordeiro - arthurcamp8@gmail.com

Resumo

Objetivo: Compendiar estudos que corroborem para a utilização de laticínios fermentados e não fermentados, e/ou suplementados com probióticos na prevenção e no tratamento adjuvante nas psicopatologias em humanos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa a partir do levantamento literário livre nas plataformas PubMed e SciELO com as palavras chaves “psicobióticos”, “psicopatologias”, “comidas fermentadas” e “eixo-intestino-cérebro” e suas equivalentes em inglês. Para inclusão dos estudos foi utilizado o critério de avaliação PICO. **Resultados:** Após a busca foram selecionados 6 artigos, entre estes 5 randomizados, duplo-cego com placebo e 1 estudo observacional. O tempo de duração dos estudos variou entre 5 a 12 semanas, tendo como meio de oferta iogurte, leite fermentado e leite cru. Os gêneros de microrganismos utilizados foram *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em quantidades entre 1×10^7 a 1×10^{10} UFC/g. Para avaliação de parâmetros estressores, depressivos e ansiosos foram utilizadas escalas psicométricas e marcadores bioquímicos como dosagem sérica de cortisol, células natural killers e ACTH. **Conclusão:** A utilização dos laticínios, sobretudo aqueles suplementados com probióticos, apresentou efeito benéfico tanto em sintomas somáticos relativos ao estresse, ansiedade e depressão, quanto em parâmetros bioquímicos e de alterações da microbiota intestinal. Ressalta-se a importância da utilização de tais alimentos na prevenção do surgimento de psicopatologias, já que na maioria dos estudos encontrados foram avaliados indivíduos saudáveis.

Palavras-chave: Psicobióticos. Eixo intestino-cérebro. Depressão. Estresse. Microbiota intestinal.

Abstract

Objective: Compendium of studies that support the use of fermented and non-fermented dairy products, and/or supplemented with probiotics, in the prevention and adjuvant treatment of psychopathologies in humans. **Methods:** An integrative review was carried out based on the free literary survey on the PubMed and SciELO platforms with the keywords, psychobiotics, psychopathologies, fermented foods and axis-intestine-brain and their equivalents in English. For the inclusion of studies, the PICO evaluation criterion was used. **Results:** After the search, 6 articles were selected, including 5 randomized, double-blind with placebo and 1 observational study. The duration of the studies ranged from 5 to 12 weeks, with yogurt, fermented milk and raw milk offered as means of supply. The species of microorganisms used were *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in amounts between 1×10^7 to 1×10^{10} CFU/g. Psychometric scales and biochemical markers such as cortisol, natural killer cells and ACTH were used to assess stressor, depression and anxiety parameters. **Conclusion:** The use of dairy products, especially those supplemented with probiotics, had a beneficial effect both on somatic symptoms related to stress, anxiety and depression, as well as on biochemical parameters and changes in the intestinal microbiota. The importance of using such foods to prevent the emergence of psychopathologies is emphasized, since most of the studies found evaluated healthy individuals.

Keywords: Psychobiotics. Gut-brain axis. Depression. Stress. Gut microbiota.

INTRODUÇÃO

Psicopatologia pode ser definida, de uma maneira abrangente, como o conjunto de conhecimentos referentes ao adoecimento mental humano, suas causas, manifestações e impactos na saúde¹. As psicopatologias são doenças psiquiátricas relacionadas ao comportamento como depressão, ansiedade e estresse, e afetam aproximadamente 582 milhões de pessoas em todo o mundo². A partir da pandemia gerada pelo vírus SarS-CoV-2, agente causador da COVID-19, tal proporção teve seu acréscimo acentuado em virtude do impacto na economia, às mudanças no meio social e nos hábitos de toda população global e ao stress advindo do medo causado pelo vírus, ocasionando um aumento exponencial na prevalência de psicopatologias, destacando-se a depressão, a ansiedade e o estresse^{3,4}.

O cérebro se conecta ao intestino por cerca de 200 a 600 bilhões de neurônios, gerando uma comunicação bilateral entre ambos. Portanto, o cérebro é capaz de influenciar na motilidade, na funcionalidade e no processo secretório de substâncias gastrointestinais e, em contrapartida, o intestino é capaz de condicionar funções cerebrais e cognitivas. Tal eixo intestino-cérebro é modulado principalmente pela

microbiota, que, por sua vez, é capaz de impactar em processos neurológicos, endócrinos, imunológicos e pela ação de seus metabólitos^{5,6}.

A microbiota humana é constituída por uma diversidade enorme de microrganismos, como fungos, protozoários, vírus e bactérias, que vivem na superfície epidérmica do trato gastrointestinal⁷. A composição da microbiota se diferencia em cada indivíduo desde o nascimento e é influenciada pela alimentação, atividade física, ciclos hormonais, uso de medicamentos e pelo processo de envelhecimento, que impacta diretamente em diversos sistemas, como o digestivo, o cognitivo/motor e a manutenção da homeostase. Além disso, referida composição também pode contribuir de forma benéfica ou prejudicial em determinadas patologias, como diabetes tipo 2, obesidade, asma, depressão, ansiedade e estresse^{8,9,10}.

Quando ocorre um desequilíbrio entre a proporção de microrganismos patogênicos e benéficos tem-se uma disbiose, a qual é capaz de impactar negativamente distúrbios intestinais e extra intestinais, incluindo problemas relacionados à saúde mental como insônia, estresse crônico, assim como a somatização de tais conflitos emocionais e psicológicos^{1,12,13,14}. Neste sentido, probióticos são microrganismos específicos, que, quando administrados vivos e em sua dosagem correta, podem conferir melhora na saúde de seus hospedeiros, amenizando sintomas patológicos e auxiliando fatores homeostáticos¹⁵.

Os probióticos podem ser comercializados tanto em sua forma liofilizada – em cápsulas ou em pó – como suplementados em alimentos, como queijos, sorvetes, iogurtes, entre outros¹⁶ ou aplicados via transplante de microbiota, método que consiste em utilizar solução fecal de um doador que apresente a microbiota sadia para um receptor com disbiose ou com certo grau disfuncional do seu microbioma¹⁷. Dentre a classificação de probióticos, destacam-se os psicobióticos, os quais têm seus mecanismos de ação ligados, especificamente, à melhora de quadros psicopatológicos e à saúde mental de seus hospedeiros¹⁸. Determinados gêneros como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentam resultados promissores em seres humanos quanto à modulação e melhoria de quadros depressivos e ansiosos¹⁹.

Sabe-se que alimentos fermentados, com destaque para produtos lácteos, possuem grande importância para modulação positiva da microbiota intestinal visto que o processo de fermentação atribuído aos microrganismos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* conferem compostos funcionais, como ácidos graxos de cadeia curta

(AGCC), vitaminas e neuropeptídeos, além de auxiliar a colonização intestinal por espécies bacterianas benéficas²⁰. Assim, laticínios, sobretudo os alimentos fermentados, são destaque para via de utilização para probióticos²¹, os quais podem modular aspectos neuropsicológicos.

Desta forma, a correlação existente entre a composição da microbiota e o cérebro humano tem descortinado uma série de estudos científicos animadores com vistas ao bem-estar de pessoas acometidas por condições adversas em relação a sua saúde mental. Os psicobióticos, de modo especial, têm despertado na comunidade científica uma hipótese de terapêutica complementar em quadros que envolvem psicopatologias, a exemplo da depressão, da ansiedade e do estresse²².

Assim, este trabalho tem como objetivo compendiar evidências que corroborem para a utilização de laticínios fermentados e não fermentados, e/ou suplementados com probióticos na prevenção de sintomas associados às psicopatologias que afetam humanos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa sobre estudos que avaliaram utilização de laticínios fermentados e não fermentados, e/ou suplementados com probióticos na prevenção e no tratamento adjuvante nas psicopatologias que afetam humanos. A busca eletrônica de artigos foi realizada livremente em plataformas de artigos indexados, sendo elas: PubMed, SciELO, a partir das palavras chaves: *Psychobiotics*, *Psicobióticos*; *Psychopathologies*, *Psicopatologias*; *Fermented food*, *Comidas fermentadas* e *Gut-brain-axis*, *Eixo-intestino-cérebro*.

Os critérios de inclusão utilizados são descritos pelo acrônimo PICO, sendo: População – indivíduos saudáveis ou acometidos por depressão, ansiedade e/ou sintomas dos mesmos; Intervenção – suplementação de probióticos e qual tipo de alimento foi utilizado; Comparação – utilização de grupo placebo e controle; Desfecho – melhora ou não dos agravos relacionados à depressão, ansiedade e/ou sua sintomatologia. Para critério de exclusão, aqueles artigos que caracterizavam-se como sendo de revisão, estudos realizados em animais e com dados e conclusões inconsistentes não foram utilizados para esse trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A comunicação bilateral entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC) ocorre através do sistema nervoso entérico (SNE), que atua de forma independente por possuir um conjunto de neurônios próprios que se localizam entre as camadas da musculatura lisa intestinal e que é responsável por manter funções básicas do trato gastrointestinal (TGI), como por exemplo, o peristaltismo²¹. Assim, tal comunicação é capaz de modular não somente o SNC, mas também outros sistemas no organismo humano, com destaque para vias imunológicas e endócrinas^{23, 24}.

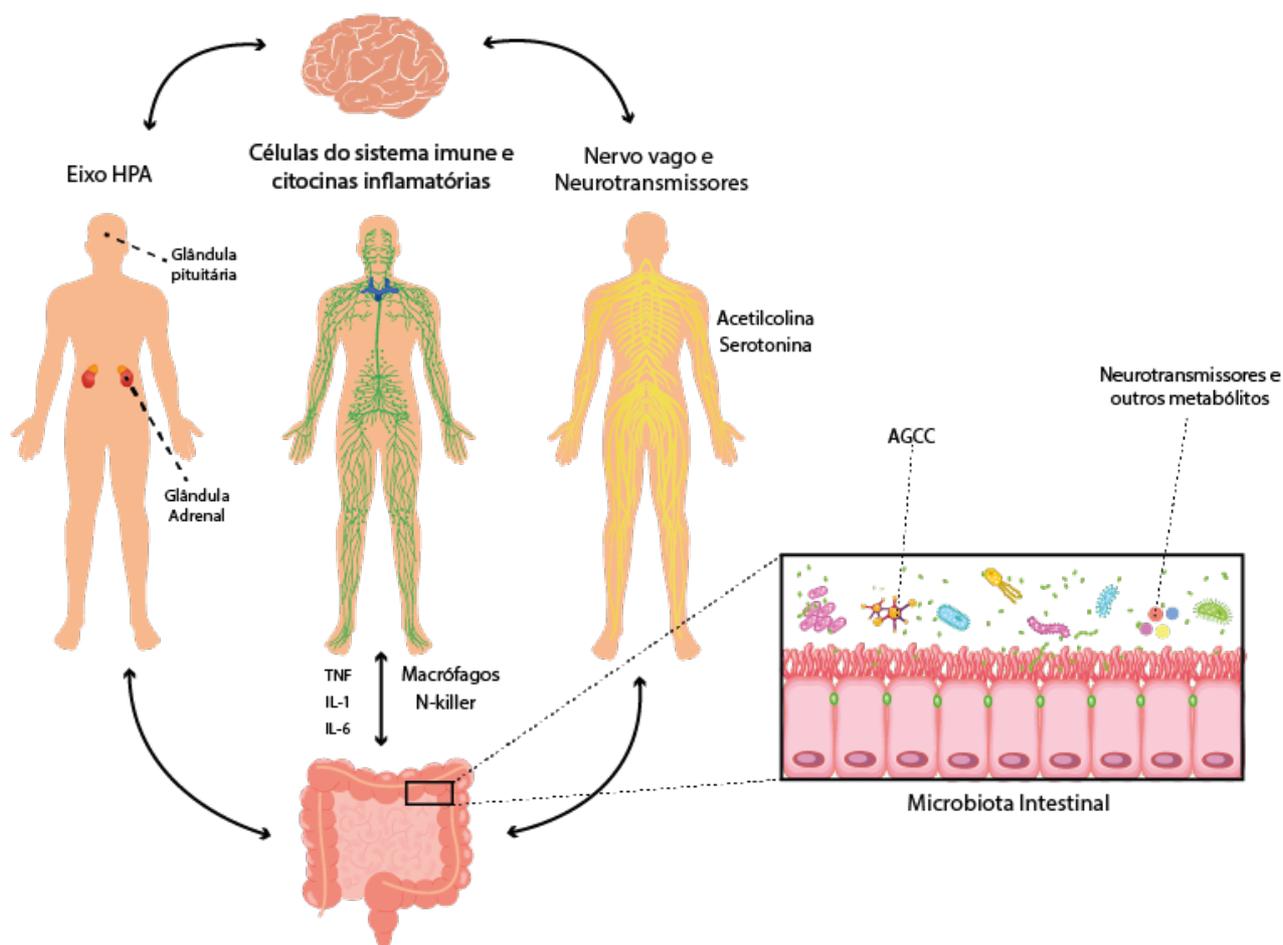
Eixo intestino-cérebro

O intestino influencia o SNC por inúmeras vias, por mediações do sistema neurológico pelo SNE, sistema nervoso simpático (SNS), sistema nervoso parassimpático (SNP), nervo vago, vias simpáticas espinhais; sistema neuroendócrino, neste em especial pela mediação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); neuroimunes e humorais sob intermédio de células do sistema imune e papel na expressão gênica de citocinas pró/anti inflamatórias e por metabólitos bacterianos como, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), neuropeptídeos, hormônios e aminoácidos²⁵ (Figura 1).

Assim, a comunicação eferente, do intestino para o cérebro, metabólitos das bactérias intestinais como proteases, histamina, serotonina, citocinas, peptídeos e AGCC ativam receptores nervosos do nervo vago e são capazes de modular o SNC, melhorando a saúde mental, caso a microbiota intestinal esteja em condições saudáveis^{26,27}.

Ressaltando a importância serotoninérgica para o bem-estar mental do indivíduo, onde 95% da produção de serotonina (5-HT) advém de células enteroendócrinas, o microbioma intestinal possui atuação direta para regulação de tal via, a qual tem como precursor o triptofano, aminoácido essencial adquirido através da alimentação²⁸. O papel da microbiota intestinal na via do triptofano é capaz de regular sua disponibilidade para produção de serotonina através da qualidade do microbioma, onde quanto maior o grau inflamatório e marcadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF-alfa) presentes, maior é a utilização de triptofano para produção de quinurenina, o que conseqüentemente reduz a síntese de serotonina, surtindo efeito desregulatório na sinalização de bem estar, bom humor e sobre a percepção do estresse²⁹.

Figura 1 - Vias de comunicação entre o eixo intestino-cérebro.



O processo inflamatório crônico de baixo grau, portanto, gera maior atividade das enzimas indolamina-2,3-dioxigenase – (IDO) e triptofano-2,3-dioxigenase – (TDO), desencadeando a oxidação do triptofano à quinurenina que por sua vez gera 3-hidroxiquinurenina (3HQ) e ácido quinolínico (AQ) metabólitos neurotóxicos, concomitantemente diminuindo os níveis de ácido quinurênico (KYNA) um subproduto da via que possui atividade altamente neuroprotetora^{30,31}.

Assim, é possível observar que metabólitos da quinurenina são capazes de gerar neurotoxicidade, neurodegeneração e redução neuroprotetora, que contribuem significativamente para agravos em quadros patológicos neuropsiquiátricos^{32,33}. Microrganismos nocivos também são capazes de produzir AGCC que impactam de forma negativa na expressão da proteína G acopladas a células intestinais e imunológicas, provocando maior grau inflamatório e maior permeabilidade intestinal, o que leva consequentemente à desregulação da via da serotonina³⁴.

Em contrapartida, sabe-se que microrganismos intestinais, sobretudo espécies de *Lactobacillus* capazes de inibir a ação das enzimas IDO e TDO, suprimindo a ativação indesejada da via quinurênica, aumentando a disponibilidade de triptofano para conversão em serotonina, o que contribui para melhora do bem-estar geral e de processos neurofisiológicos³⁵.

Via imunológica

O sistema imune medeia a comunicação microbiota-intestino-cérebro pois suas células interagem com o microbioma intestinal e também se comunicam com o SNC através do nervo vago ou pela corrente sanguínea³⁶.

Pacientes com depressão apresentam inflamação crônica de baixo grau por alterações neurobiológicas da psicopatologia, onde tal inflamação é capaz de desregular o sistema imune e favorecer a expressão de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa)³⁷. É observado que a microbiota intestinal de pacientes com depressão possui maior proporção de bactérias gram-negativas as quais liberam maior quantidade de lipopolissacarídeos (LPS) que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos (IL-6 e TNF-alfa). Tal processo é capaz de comprometer a permeabilidade seletiva intestinal, o que contribui para maior circulação de LPS e consequentemente maior aumento da inflamação sistêmica³⁸.

Ainda, a IL-6 e TNF-alfa são capazes de reduzir a síntese de triptofano em serotonina, pela atuação pró-inflamatória na via da quinurenina, aumentando a atividade das enzimas IDO e TDO, o que resulta no desbalanceamento da via serotoninérgica e no agravamento dos sintomas associados à depressão, estresse e ansiedade^{39, 40}.

Via neural e endócrina

A partir da comunicação aferente, advinda do cérebro para o intestino, o estresse é capaz de condicionar a qualidade da microbiota por meio de ações em níveis celulares e hormonais pela ação de catecolaminas. A catecolamina noradrenalina é capaz de diminuir a motilidade intestinal, o que associada à inibição de neurônios colinérgicos que atuam sob a musculatura lisa geram maior lentidão do TGI no indivíduo estressado⁴¹.

Ainda, tal liberação de catecolaminas por situações de estresse, mediadas pelo eixo HPA ativa ramos simpáticos que pelo plexo esplênico estimulam enterocromafins,

celúlas enteroendócrinas, que produzem noradrenalina que atua diretamente no lúmen intestinal influenciando a expressão gênica de bactérias patológicas, como *Rikenellaceae*, *Sutterella*, *Oscillibacter*, *Akkermansia* e *Prevotella* da microbiota intestinal⁴².

Em quadros de estresse crônico ocorre um estímulo constante do SNS que como consequência gera um desequilíbrio na liberação de catecolaminas que influenciam negativamente a expressão genética de mediadores inflamatórios, que por consequência geram uma disbiose intestinal. Esta última é capaz de interferir no SNC e prejudicar a neuroplasticidade, a homeostase e reduzir a liberação de neurotransmissores levando a sintomas somáticos de estresse, ansiedade e depressão que debilitam a saúde mental do indivíduo⁴³.

As reações advindas do estresse também se relacionam com o eixo HPA pela liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) o qual estimula a adeno-hipófise para liberação de adrenocorticotrófico (ACTH), que via corrente sanguínea estimula a liberação de cortisol pelo córtex das glândulas suprarrenais. Este é responsável pela modulação de algumas respostas ao estresse como a degradação de glicogênio para liberação de glicose sanguínea⁴⁴, aumento da permeabilidade intestinal por expandir os complexos juncionais impactando na passagem de citocinas inflamatórias, bactérias patogênicas e metabólitos indesejados, como LPS. Essas alterações favorecem a expressão gênica dos microrganismos patogênicos presentes no TGI o que promove distúrbios na homeostase do SNC e do eixo HPA, sobretudo pela perda da neuroplasticidade e baixa na concentração de neurotransmissores⁴⁴.

O incremento da concentração excessiva de cortisol sanguíneo, observado em casos de depressão, inibe a liberação de CRH pelo hipotálamo. Desta forma, indivíduos com depressão crônica tendem a apresentar hipercortisolemia e níveis elevados de ACTH o que contribui para inflamação crônica, aumento da expressão gênica de bactérias patogênicas relacionadas à disbiose intestinal e resistência de receptores glicocorticoides, favorecendo o ciclo vicioso do estresse e piora do quadro depressivo^{36,45}.

Portanto, como já exposto a utilização de probióticos, com o intuito de modular a microbiota intestinal visando uma colonização saudável, torna-se uma potencial estratégia de tratamento complementar na manutenção e recuperação da saúde de indivíduos que apresentam psicopatologias. Ensaios clínicos desenvolvidos com

seres humanos apontam resultados promissores na redução da ansiedade, depressão e estresse por diversas vias dentre as já citadas anteriormente.

O presente estudo buscou compendiar ensaios clínicos (Quadro 1) em que a intervenção foi executada em humanos a partir da ingestão de laticínios fermentados ou não fermentados, e/ou suplementados com probióticos ou não, a fim de evidenciar os benefícios do consumo deste tipo de alimento na melhora de parâmetros psicológicos e bioquímicos dos indivíduos.

No estudo conduzido por Mohammadi *et al.* (2016)⁴⁶ em que avaliaram trabalhadores petroquímicos saudáveis durante 6 semanas utilizando iogurte suplementado com espécies de bactérias *Lactobacillus acidophilus* LA5 (1×10^7 UFC/g) e *Bifidobacterium lactis* BB12 (1×10^7 UFC/g), observou-se como resultado a melhora de sintomas relacionados à ansiedade e depressão através da avaliação subjetiva com as escalas GHQ e DASS-14. Entretanto para os marcadores bioquímicos relacionados ao estresse analisados, cortisol, quirunenina e neuropeptídeo Y não foram encontradas alterações significativas.

Nishihira *et al.* (2014)⁴⁷ evidenciaram em adultos japoneses saudáveis entre 32 e 76 anos, através da suplementação de iogurte enriquecido com *Lactobacillus gasseri* SBT2055 ($1,5 \times 10^9$ UFC/g) e *Bifidobacterium longum* SBT2928 ($1,5 \times 10^9$ UFC/g) por 12 semanas melhora em sintomas relacionados ao estresse a nível subjetivo via escala GHQ-28 e através de marcadores bioquímicos diretos, onde obteve-se maior ativação de células N-killers que contribuem para melhora da defesa inata do organismo e por diminuição significativa de ACTH (placebo; 0.61 ± 6.02 pg/mL, teste: -1.77 ± 6.61 pg/mL), foi possível observar discreta redução do cortisol (placebo: 0.90 ± 2.54 µg/Dl; teste: 0.01 ± 2.81 µg/dL), sobretudo nos homens abaixo de 65 anos.

Kataoka *et al.* (2015)⁴⁸ examinaram, também, o efeito da utilização de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* cepa Shirota com 1×10^9 UFC/mL sob o estresse de japoneses estudantes de medicina, por 8 semanas anteriores ao período de avaliações da universidade e 2 semanas posteriores ao mesmo, sendo este o fator estressor para o estudo em questão. Foram analisados marcadores diretos como cortisol salivar, triptofano e quinurenina plasmáticos assim como níveis fecais de serotonina e *Lactobacillus casei* cepa Shirota, a fim de avaliar a colonização intestinal pelo uso do leite fermentado.

Quadro 1 – Resumo dos artigos escolhidos para revisão integrativa

Autor, ano; País	Design do estudo	Espécie e quantidade de UFC	Descrição de saúde e faixa etária	Duração da intervenção e método	Escalas utilizadas/ Marcadores bioquímicos	Resultados
Mohammadi et al, 2016; Irã ⁴⁶	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, N=70	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 (1x10 ⁷ UFC/g) e <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 (1x10 ⁷ UFC/g) - iogurte	Indivíduos saudáveis, entre 20-60 anos.	6 semanas. Divisão em 3 grupos: iogurte probiótico + placebo; probiótico em capsula + iogurte convencional; iogurte convencional + placebo.	GHQ-28, DASS-14.	Melhora expressa nos grupos intervenção comparados ao placebo em relação a sintomas de ansiedade e depressão.
Zhang et al, 2021; China ⁵¹	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, N= 69	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> cepa Shirota (1x10 ⁸ UFC/mL) – Leite fermentado	Indivíduos com constipação e depressão por diagnóstico médico entre 18-60 anos.	9 semanas. Intervenção com leite fermentado Yakult, divisão em dois grupos: leite fermentado e placebo.	BDI, HAMD.	Alívio dos sintomas da constipação em relação ao placebo. Diminuição dos níveis de IL-6 e melhora na qualidade da microbiota intestinal para desenvolvimento doenças mentais.
Nishida et al, 2017; Japão ⁵²	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. N = 32	<i>Lactobacillus gasepi</i> CP2305, em quantidade de 1x10 ¹⁰ UFC/mL – Bebida com leite fermentado	Indivíduos saudáveis de 18-34 anos	5 semanas. Estudantes de medicina da Universidade de Tokushima, no Japão, entre durante curso de dissecação de cadáver.	GQH-28, ZSDS, HADS, SSTAI, PSQI e EAT-26	Diminuição do estresse via escala GQH-28 em mulheres e melhora em parâmetros relacionados a qualidade do sono em homens.
Nishihira et al, 2014; Japão ⁴⁷	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, N= 224	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (1,5 x 10 ⁹ UFC/g) e <i>Bifidobacterium longum</i> SBT2928 (1,5 x 10 ⁹ UFC/g) - iogurte	Indivíduos saudáveis entre 32-76 anos	12 semanas. Intervenção com iogurte suplementado com cepas específicas de probióticos divisão entre grupo com iogurte suplementado e grupo c/ iogurte normal	Mensuração de cel. N. killers, ACTH, cortisol escala GHQ-28.	Redução considerável do hormônio ACTH e melhora dos sintomas de ansiedade pela escala GHQ-28.

Continua

Continuação do quadro 1

Autor, ano; País	Design do estudo	Espécie e quantidade de UFC	Descrição de saúde e faixa etária	Duração da intervenção e método	Escalas utilizadas/ Marcadores bioquímicos	Resultados
Butler et al, 2020 ;Irlanda ⁴⁹	Estudo observacional, N= 24	<i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> e <i>Leuconostoc</i> – Leite e derivados não pasteurizado	Indivíduos saudáveis entre 18-59 anos	12 semanas. Estudantes incluíram na sua dieta leite não pasteurizado e derivados do mesmo.	IPAQ, PSQI, HADS, PSS.	Aumento de espécies <i>Lactobacilli</i> no microbioma. Incremento da produção dos AGCCs valerato e propionato.
Kataoka et al, 2015; Japão ⁴⁸	Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, N = 51	<i>Lactobacillus casei</i> ssp <i>Shirota</i> 1x10 ⁹ UFC/mL – Leite fermentado	Indivíduos saudáveis até 30 anos	8 semanas. Estudantes receberam leite fermentado a fim de analisar seu estresse em semana de testes. Grupo c/ leite fermentado e placebo	STAI, HADS, PSQI, cortisol salivar.	Diminuição significativa apenas dos sintomas físicos de estresse no grupo que utilizou o leite fermentado.

GHQ-28: General Health Questionnaire; DASS: Depression Anxiety and Stress Scale; BDI: Beck Depression Index, HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; PAC-SYM: Patient Assessments of Constipation-Symptom HAM-A; Hamilton Anxiety Rating Scale; BUT: Body Uneasiness Test; SCL90R: Symptom Checklist 90-Revised; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; GHQ-28: General Health Questionnaire-28; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. PSS: Perceived Stress Scale. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. AGCC: Ácido Graxo de Cadeia Curta; STAI: State-trait Anxiety Inventory; SDS: Self-rating Depression Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visual Analogue Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; BAI: Beck Anxiety Inventory; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; ZSDS: Zhung Self-rating Depression Scale; SSTAI: Spielberger State Trait-Anxiety-Inventory.

Não foram observadas diferenças expressivas dos marcadores bioquímicos e psicológicos, entretanto pelos sintomas físicos advindos do estresse, como dores de cabeça, perturbações gastrointestinais, alteração de humor e perturbações do sono, encontrou-se redução significativa em torno de 50%, durante a 5^a e 8^a semana do grupo que utilizou o leite fermentado em relação ao placebo. O grupo com intervenção apresentou maiores níveis fecais de serotonina duas semanas após o período de avaliações ($p < 0,05$), o que sugere que a ingestão diária de *Lactobacillus* é capaz de suprimir modulações estressoras que impactam negativamente no metabolismo do triptofano, otimizando a normalização da produção serotoninérgica após períodos de estresse.

Visando fortalecer a qualidade da microbiota intestinal e parâmetros psicológicos, Butler *et al.* (2020)⁴⁹ em um estudo observacional, investigou a ingestão de leite/laticínios não pasteurizado sob a microbiota intestinal e suas consequências. Foram aplicados os testes psicológicos: PSS, HADS, PSQI e IPAQ a fim de observar parâmetros como humor, ansiedade, qualidade do sono e exercício físico. Para análise bioquímica utilizaram amostras fecais para determinação do microbioma intestinal e concentração de AGCC (acetato, propionato, butirato, varelato, iso-butilato, e iso-valerato).

Como resultado houve redução nos níveis de estresse e ansiedade limitados após a intervenção apenas nos participantes que expressaram scores mais altos nos testes de análise psicológica. Observaram em comparação ao grupo placebo mudanças na microbiota intestinal, onde encontraram aumento significativo de *Lactobacilli* ($p = 0.0003728$; $q = 0.0498$) e em menor proporção *Lactococcus* ($p = 0.01$; $q = 0.106$). Quanto à concentração dos AAGC, obtiveram aumento na produção de valerato e propionato, fator associado ao aumento de *Lactobacilli* no microbioma intestinal e melhor manutenção da integridade da mucosa intestinal⁵⁰.

A constipação intestinal é um sintoma gastrointestinal frequente em pacientes que apresentam psicopatologias. Neste sentido Zhang *et al.* (2021)⁵¹ investigaram a utilização de leite fermentado suplementado com *Lactocaseibacillus paracasei* cepa Shirota (Yakult®) em paciente com diagnóstico de depressão. A suplementação ocorreu por 9 semanas, onde os participantes consumiam 100 mL da bebida suplementada contendo 10^8 UFC/mL, ou placebo.

Após a intervenção foi possível perceber uma melhora considerável em relação à alteração da microbiota intestinal, onde houve aumento de bactérias benéficas como

Adlercreutzia, *Megasphaera* e *Veillonella* e declínio de bactérias relacionadas a psicopatologias como *Rikenellaceae*, *Sutterella* e *Oscilibacter*. Marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF-alfa tiveram seus níveis reduzidos em ambos os grupos, intervenção e placebo, entretanto no grupo que consumiu o probiótico houve maior redução, sobretudo de IL-6, podendo associar tal resultado a melhoria da qualidade do microbioma intestinal. Em relação aos sintomas de depressão e constipação, somente foram observadas diferenças significativas nos casos de coprostasia, enquanto os valores das escalas sobre sintomas depressivos não expressaram diferença entre os grupos.

Levando em consideração como o estresse pode ter impacto em outros parâmetros da saúde, Nishida et al., (2017)⁵² examinaram se o consumo de bebida láctea contendo leite fermentado pasteurizado de *Lactobacillus gasepi* CP2305, em quantidade de 1×10^{10} UFC/mL, seria capaz de melhorar sintomas estressores e a qualidade do sono. Os participantes foram divididos em dois grupos, intervenção, com consumo da bebida láctea elaborada com leite fermentado CP2305 e placebo. Foi possível notar em uma diferença pontual entre os sexos, masculino e feminino, em resposta ao consumo da bebida láctea. A utilização do CP2305 abaixou os pontos na escala GHQ-28 para o grupo intervenção, em especial em mulheres sobretudo em sintomas somáticos, como dores, fadiga, distúrbios do sono e gastrointestinais. Já na escala PSQI, acerca da qualidade do sono, a diminuição da pontuação foi atrelada sobretudo aos homens contribuindo para menor tempo ao pegar no sono e aumento da duração do mesmo. Outros questionários que avaliaram sintomas depressivos, ansiosos e hábitos alimentares não expressaram diferenças consideráveis.

A partir de tal compendio é possível observar que as publicações científicas demonstram efeitos benéficos do uso de probióticos para tratamentos psicopatológicos e seus sintomas somáticos, por meio da utilização de multigêneros sobretudo *Lactobacillus* e *Bifidumbacterium* destacam o potencial positivo de tais microrganismos, assim como a não maleficência de seu uso. As dosagens para a utilização dos alimentos fermentados com possível potencial psicobiótico variaram entre 1×10^7 a 1×10^{10} UFC/g em um período de intervenção de 5 a 12 semanas.

É importante ressaltar as limitações dos achados visto que grande parte dos estudos utilizando alimentos para a intervenção foram efetuados com indivíduos saudáveis, destacando o papel de tais alimentos na prevenção primária para o desenvolvimento de disrupções psicológicas e não em seu tratamento direto. Ainda, com a utilização

de métodos de avaliação subjetivos, via aplicação de questionários sem algum marcador bioquímico dificulta a análise dos desfechos necessários para compreensão do papel dos probióticos nos sintomas relacionados às psicopatologias ou nos transtornos comumente relacionados a elas.

CONCLUSÃO

Ademais, os resultados reunidos no presente trabalho destacam evidências de que o uso de laticínios, tanto fermentados quanto não fermentados, sendo suplementados com probióticos ou não, podem desempenhar um papel promissor na terapêutica ao estresse, depressão e ansiedade, através da modulação da microbiota intestinal atuante no eixo intestino-cérebro, com papel modulador no SNC, eixo HPA, SNS entre outros. Tal intervenção também pode atuar como mediador anti-inflamatório visto que a ingestão de probióticos contribui para manutenção da permeabilidade intestinal, síntese de metabólitos e neurotransmissores benéficos que favorecem parâmetros imunológicos e microbiota intestinal saudável.

Portanto a utilização de tais alimentos torna-se uma estratégia nutricional pertinente para a prevenção e suporte adicional às psicopatologias, ressaltando a importância da qualidade da alimentação e estilo de vida de maneira holística. Contudo, mesmo com a segurança de sua utilização, o tratamento psiquiátrico padrão não deve ser substituído.

Ainda, a utilização de probióticos demonstram um extenso leque de possibilidades e aplicações com caráter relativamente inexplorado, o qual pode agregar além da saúde mental contribuindo com outros benefícios a qualidade de vida de toda a população. Nessa direção maiores pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos da microbiota-intestino-cérebro e apontar novas utilidades para alimentos fermentados e/ou probióticos.

REFERÊNCIAS

1. Dalgalarrondo P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. Artmed Editora; 2018 Sep 19.
2. Depression WH. Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization. 2017 Feb;24.
3. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, McKyer EL, Ahmed HU, Ma P. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. F1000Research. 2020;9.

4. Chen PJ, Pusica Y, Sohaei D, Prassas I, Diamandis EP. An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis*. 2021 Nov 1;8(4):403-12.
5. Furness JB. Novel gut afferents: Intrinsic afferent neurons and intestinofugal neurons. *Autonomic Neuroscience*. 2006 Apr 30;125(1-2):81-5.
6. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chinese medical journal*. 2016 Oct 5;129(19):2373-80.
7. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec;113(12):2019-40.
8. Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2015 Sep 16;63(36):7885-95.
9. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate medical journal*. 2016 May 1;92(1087):286-300.
10. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *Journal of immunology research*. 2020 Jul 31;2020.
11. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Aug;74:2959-77.
12. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica chimica acta*. 2015 Dec 7;451:97-102.
13. Jurek L, Sevil M, Jay A, Schröder C, Baghdadli A, Héry-Arnaud G, Geoffroy MM. Is there a dysbiosis in individuals with a neurodevelopmental disorder compared to controls over the course of development? A systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2020 May 8:1-24.
14. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2020 Jan 6;60:477-502.
15. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012 Oct 1;46:S1-2.
16. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature medicine*. 2019 May;25(5):716-29.
17. Bokoliya SC, Dorsett Y, Panier H, Zhou Y. Procedures for fecal microbiota transplantation in murine microbiome studies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021:868.
18. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6.
19. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*. 2019 Jul 1;27(3):632-48.
20. Shiby VK, Mishra HN. Fermented milks and milk products as functional foods—A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2013 Jan 1;53(5):482-96.

21. Stiemsma LT, Nakamura RE, Nguyen JG, Michels KB. Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota?. *The Journal of nutrition*. 2020 Jul 1;150(7):1680–92.
22. Smith KS, Greene MW, Babu JR, Frugé AD. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional neuroscience*. 2021 Dec 2;24(12):963–77.
23. Costa M, Spencer NJ, Brookes SJ. The role of enteric inhibitory neurons in intestinal motility. *Autonomic Neuroscience*. 2021 Nov 1;235:102854.
24. D'Amelio P, Sassi F. Gut microbiota, immune system, and bone. *Calcified tissue international*. 2018 Apr;102:415–25.
25. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 2021 Jan 1;13(1):1894070.
26. de França TB, Silva PF, dos Santos NF, de Matos RJ. Efeitos de probióticos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o transtorno de ansiedade e depressão. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Feb 17;7(2):16212–25.
27. Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, prebiotics and epithelial tight junctions: a promising approach to modulate intestinal barrier function. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jun 23;22(13):6729.
28. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of affective disorders*. 2019 Jun 1;252:271–
29. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*. 2015 Jan 15;277:32–48.
30. Maccari PA, Visentin AP, Zatti PH, Salvador M, Branco CS. Antioxidante resveratrol na modulação da via da quinurenina, um metabólito do triptofano em células gliais humanas. *Research, Society and Development*. 2022 Jul 17;11(9):e52511932117–.
31. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*. 2015 Jan 15;277:32–48.
32. Haq S, Grondin JA, Khan WI. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *The FASEB Journal*. 2021 Oct;35(10).
33. Veen C, Myint AM, Burgerhout KM, Schwarz MJ, Schütze G, Kushner SA, Hoogendijk WJ, Drexhage HA, Bergink V. Tryptophan pathway alterations in the postpartum period and in acute postpartum psychosis and depression. *Journal of affective disorders*. 2016 Jan 1;189:298–305.
34. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, Li T, Yin Y. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018 Feb 6;8:13.
35. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2016 Apr;22(2):201.

36. Cobb C. A Link Between Gut Microbes & Depression: Microbial Activation of the Human Kynurenine Pathway.
37. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *International journal of molecular sciences*. 2018 May 29;19(6):1592.
38. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijnmenga C, Claes S. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature microbiology*. 2019 Apr;4(4):623–32.
39. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, Yoshizawa A, Tomizawa Y, Salas-Valero M, Noda Y, Mimura M. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2020 Apr 1;266:1–3.
40. Gomes F, Santos Lc, Welter Á. Modulação da microbiota intestinal por probióticos como alternativa para o tratamento da depressão: uma revisão bibliográfica. *Singular. Saúde e Biológicas*. 2020 Dec 16;1(1).
41. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011 Aug;33(8):574–81.
42. Kim YK, Won E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. *Behavioural brain research*. 2017 Jun 30;329:6–11.
43. Nodari NL, de Araújo Flor SR, Ribeiro AS, de Carvalho GJ, de Albuquerque Hayasida NM. Estresse, conceitos, manifestações e avaliação em saúde: revisão de literatura. *Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2014 Jun 27;2(1):61–74.
44. de Oliveira Tonini IG, Vaz DS, Mazur CE. Eixo intestino–cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. *Research, Society and Development*. 2020 May 23;9(7):e499974303–.
45. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*. 2018 Jan 1;98(1):477–504.
46. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, Adab Z, Djalali M, Tehrani-Doost M, Hosseini M, Eghtesadi S. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*. 2016 Nov 8;19(9):387–95.
47. Nishihira J, Kagami-Katsuyama H, Tanaka A, Nishimura M, Kobayashi T, Kawasaki Y. 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*. 2014 Nov 1;11:261–
48. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, Kushiro A, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Beneficial microbes*. 2016 Mar 11;7(2):153–6.

49. Butler MI, Bastiaanssen TF, Long-Smith C, Berding K, Morkl S, Cusack AM, Strain C, Busca K, Porteous-Allen P, Claesson MJ, Stanton C. Recipe for a healthy gut: intake of unpasteurised milk is associated with increased lactobacillus abundance in the human gut microbiome. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1468.
50. Souza, MLR. Probióticos e a permeabilidade intestinal. *Pós em Revista*. 2012. 5. 299-306.
51. Zhang X, Chen S, Zhang M, Ren F, Ren Y, Li Y, Liu N, Zhang Y, Zhang Q, Wang R. Effects of fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* strain Shirota on constipation in patients with depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2238.
52. Nishida K, Sawada D, Kawai T, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of Applied Microbiology*. 2017 Dec 1;123(6):1561-70.

Submissão: 31/07/2023

Aprovação: 17/07/2024