

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Josilaene Duarte Luiz

***Lactiplantibacillus plantarum* COMO ADJUVANTE DE TRATAMENTO DE
DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Florianópolis

2022

Josilaene Duarte Luiz

***Lactiplantibacillus plantarum* COMO ADJUVANTE DE TRATAMENTO DE
DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Silvani Verruck, Dra. em Ciência de Alimentos.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Luiz, Josilaene Duarte
Lactiplantibacillus plantarum COMO ADJUVANTE DE
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS : UMA REVISÃO
NARRATIVA / Josilaene Duarte Luiz ; orientadora, Silvani
Verruck, 2022.
44 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Bactéria. 3. Psicobióticos. 4. Eixo
Cérebro-Intestino-Microbiota. 5. Transtornos Mentais. I.
Verruck, Silvani. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Josilaene Duarte Luiz

***Lactiplantibacillus plantarum* COMO ADJUVANTE DE TRATAMENTO DE
DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do
Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia.

Florianópolis, 13 de dezembro de 2022.



Documento assinado digitalmente

Liliete Canes Souza Cordeiro

Data: 19/12/2022 12:14:03-0300

CPF: ***.397.380-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Liliete Canes Souza Cordeiro, Dr^a.
Coordenadora do Curso

Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

Silvani Verruck

Data: 19/12/2022 08:34:13-0300

CPF: ***.960.859-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Silvani Verruck, Dr^a. em Ciência dos Alimentos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente

Marília Miotto Lindner

Data: 19/12/2022 08:24:55-0300

CPF: ***.130.689-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Marília Miotto, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente

TATIANA COLOMBO PIMENTEL

Data: 19/12/2022 09:02:41-0300

CPF: ***.274.509-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^a. Tatiana Colombo Pimentel, Dr^a.
Instituto Federal do Paraná

Florianópolis, 2022.

AGRADECIMENTOS

Há muitos para agradecer, foi uma jornada longa e difícil, e guardo no coração as pessoas que desviaram do seu caminho para me oferecer ajuda, palavras de incentivo e apoio. Vou começar pela minha família, o epítome do amor incondicional na minha vida, meus pais e meu irmão, que ajudaram a formar o meu caráter e me mostraram o valor do esforço, de perseguir o que se deseja e agarrar com toda a força as oportunidades que a vida nos oferece, sem eles nada disso seria possível. Um muito obrigada a todos os amigos que me acompanham nessa jornada, aos antigos e aos que conheci durante o curso, mesmo os que nem sempre estiveram por perto, pois vocês forneceram muitas alegrias, conselhos, puxões de orelha, afagos e alívio nos momentos mais difíceis e estressantes.

Como alguém que decidiu começar a faculdade um pouco mais tarde, trabalhar e estudar foi uma constante inevitável durante o curso. Essa realidade me permitiu fazer amizades que tornaram o dia a dia mais fácil e a carga sobre os ombros mais leve, trago comigo um pouco de tudo o que aprendi com vocês, então obrigada. Às colegas farmacêuticas que plantaram na minha cabeça a ideia do curso, que acreditaram em mim e no meu potencial, e insistiram até que eu cedesse, espero poder encontrá-las novamente um dia e dizer o quanto sou grata por vocês terem passado pela minha vida. Hoje, trabalho com pessoas que se importam, acreditam e torcem por mim. Agradeço pelo carinho, por toda a ajuda e espero fazer jus ao crédito que vocês me dão. Em especial, um muito obrigada a amiga e gerente que me ajudou sempre que precisei, fornecendo a oportunidade de me desenvolver e conhecer meu valor; e também a gerente do estágio, que foi fonte inesgotável de ajuda e paciência nos dias mais difíceis dessa reta final. Espero ter sido capaz de expressar o quanto vocês me ajudaram a tornar essa conquista uma realidade.

Por fim, todos os professores da UFSC com os quais eu tive a oportunidade de aprender têm o meu agradecimento, e um muito especial vai para a minha orientadora, anjo de luz e paciência, não poderia ter escolhido alguém melhor para me ajudar nesse trabalho. Obrigada por toda a confiança Prof^a Dr^a. Silvani Verruck. Dentro do tema deste TCC, você não é um psicobiótico, mas devo muito da minha saúde mental a você.

RESUMO

A ocorrência de disbiose nos distúrbios psicológicos colocou o eixo intestino-microbiota-cérebro em evidência, assim como os psicobióticos e sua capacidade de atuar no eixo cérebro-intestino. *Lactiplantibacillus plantarum* é uma espécie de bactéria ácido láctica com uma extensa história de uso seguro, cuja ação como psicobiótico está sendo explorada. Estudar e desvendar novas abordagens nas terapias farmacológicas desses transtornos neuropsiquiátricos é uma estratégia que vem sendo discutida e colocada em prática. O objetivo deste trabalho foi, a partir de uma revisão narrativa da literatura, descrever os mecanismos de ação de *L. plantarum* e o seu potencial de prevenção e tratamento na forma de suplementação psicobiótica. Para isso as bases de dados United States National Library of Medicine (PubMed), Web of Science (Clarivate analytics), Elsevier's Scopus (SCOPUS), Embase (Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library), LILACS (Bireme) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) foram consultadas. Foram selecionados ensaios clínicos publicados em 3 idiomas, randomizados e controlados, utilizando suplementos à base de diferentes cepas de *L. plantarum* em humanos ou animais. Foram excluídos artigos que a) fizessem o carregamento dos psicobióticos através de alimentos; b) não possuíssem grupo controle e não fossem randomizados; c) utilizassem misturas de espécies bacteriana; d) não fossem de livre acesso ou acessíveis através da instituição de ensino; e) incompletos; f) publicados antes do ano de 2012. A estratégia de busca encontrou 340 artigos, dos quais 10 cumpriam os critérios para serem explorados na revisão. O psicobiótico *L. plantarum* demonstrou, através principalmente de sua ação sobre o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e regulação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, proteger a integridade da barreira intestinal e diminuir a inflamação, aliviando uma série de sintomas das doenças neurológicas. Os resultados incluíram melhora das funções cognitivas, memória, ansiedade, hiperatividade, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e qualidade do sono e estímulo do crescimento de espécies benéficas de bactérias no intestino. Contudo, estudos mais completos e representativos se fazem necessários para utilizar probióticos na prevenção e tratamento de distúrbios neurológicos.

Palavras-Chave: Distúrbios Psicológicos. Psicobióticos. Microbiota. *L. plantarum*

ABSTRACT

The occurrence of dysbiosis in psychological disorders has highlighted the gut-microbiota-brain axis, as well as psychobiotics and their ability to act on the brain-gut axis. *Lactiplantibacillus plantarum* is a species of lactic acid bacteria with an extensive history of safe use, whose action as a psychobiotic is being explored. Studying and discovering new approaches in pharmacological therapies for these neuropsychiatric disorders is a strategy that has been discussed and put into practice. The objective of this work was, from a narrative review of the literature, to describe the mechanisms of action of *L. plantarum* and its potential for prevention and treatment in the form of psychobiotic supplementation. For this, the databases United States National Library of Medicine (PubMed), Web of Science (Clarivate analytics), Elsevier's Scopus (SCOPUS), Embase (Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library), LILACS (Bireme) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) were consulted. Clinical trials published in 3 languages, randomized and controlled, using supplements based on different strains of *L. plantarum* in humans or animals were selected. Articles that a) carry psychobiotics through food were excluded; b) did not have a control group and were not randomized; c) used mixtures of bacterial species; d) were not freely accessible or accessible through the educational institution; e) incomplete; f) published before 2012. The search strategy found 340 articles, of which 10 met the criteria to be explored in the review. The psychobiotic *L. plantarum* has been shown, mainly through its action on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis and regulation of levels of pro-inflammatory cytokines, to protect the integrity of the intestinal barrier and decrease inflammation, alleviating a series of symptoms of neurological diseases. Results included improved cognitive function, memory, anxiety, hyperactivity, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and sleep quality, and stimulation of the growth of beneficial species of bacteria in the gut. However, more complete and representative studies are needed to use probiotics in the prevention and treatment of neurological disorders.

Keywords: Psychological Disorders. Psychobiotics. Microbiota. *L. plantarum*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	OBJETIVOS	12
2.1.	Objetivo Geral	12
2.2.	Objetivos Específicos	12
3.	REVISÃO TEÓRICA	13
3.1	Eixo microbiota-intestino-cérebro	13
4.	METODOLOGIA	17
4.1	Fontes de informação	17
4.2	Critérios de Elegibilidade	17
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5.1	Seleção dos artigos	18
5.2	Características dos estudos	19
5.3	Análise individual dos estudos	19
5.3.1	Transtornos Depressivos	19
5.3.2	Insônia	26
5.3.3	Estresse e Ansiedade	28
5.3.4	Síndrome de Tourette	33
5.3.5	Transtorno do Espectro do Autismo	33
5.3.6	Funções Cognitivas e Perda de Memória	34
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

O Brasil, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), lidera a prevalência de casos de transtornos de ansiedade acometendo cerca de 9,3% da população, e ocupa o quinto lugar (5,8%) nos casos de depressão (WHO, 2017). Frequentemente a orientação terapêutica para esses distúrbios se baseia na associação de psicoterapia e fármacos, sendo que no caso da farmacoterapia os efeitos colaterais são frequentes e levam os pacientes a procurar tratamentos alternativos menos prejudiciais (SILVA *et al.*, 2021).

Ainda, a partir da observação de diferentes perfis de microbioma e disbiose no intestino de pacientes acometidos por doenças neurológicas como depressão e ansiedade, e mesmo neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e esclerose, o eixo intestino-microbiota-cérebro é claramente um alvo terapêutico com extenso potencial a ser explorado (KIM *et al.*, 2018). Alinhar o microbioma intestinal, restaurando-o e prevenindo os casos de disbiose é uma forma de regular a neuroquímica e possibilitar não só um tratamento alternativo, mas também de fornecer uma forma de prevenção, a partir de terapias antibióticas, transplante de microbiota fecal (TMF), suplementação de prebióticos, probióticos, os próprios psicobióticos, alterações na dieta e inúmeras outras intervenções (SASMITA, 2019). Com base nisso, e considerando o fato de que muitos distúrbios psicológicos já conhecidos não tem sequer um tratamento adequado, elucidar mecanismos de ação, estudar e desvendar novas abordagens nas terapias farmacológicas desses transtornos é uma estratégia inteligente e necessária no contexto de prevenção e manutenção da saúde no futuro.

As bactérias probióticas e seus metabólitos já possuem uma longa história de benefícios a saúde humana (CHUDZIK *et al.* 2021), sendo inclusive definidas como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro” (HILL *et al.* 2014). Mas a possibilidade de atuar no eixo cérebro-intestino e modular essa via bidirecional, servindo como uma abordagem preventiva em potencial para doenças neuropsiquiátricas, só recentemente veio a ser explorada (GAYATHRI; RASHMI, 2017). Os microrganismos com capacidade de atuar nesse eixo, produzindo efeitos terapêuticos sobre o

sistema nervoso central (SNC) através da liberação de substâncias neuroativas, ou de outros mecanismos de ação, foram denominados psicobióticos (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

Desta forma, ainda mais do que trazer um efeito positivo no intestino, os psicobióticos contribuem regulando concentrações de neurotransmissores e proteínas cerebrais, reduzindo níveis de cortisol desregulados e causando alterações nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (SARKAR *et al.*, 2016) tendo, desta forma, potencial de levar a alterações comportamentais, auxiliando no tratamento de, entre outros distúrbios psicológicos, transtornos de ansiedade, do Espectro do Autismo, de Déficit de Atenção e Hiperatividade, depressão, insônia, doença de Alzheimer e mal de Parkinson (SHARMA *et al.*, 2021; BAMBURY *et al.*, 2018). Uma busca adequada de novas cepas potencialmente ativas ou possíveis psicobióticos dentre os probióticos disponíveis tornou-se então necessária (GAYATHRI E RASHMI, 2017).

Bactérias ácido lácticas são os probióticos mais comuns de se encontrar em suplementos, trazendo benefícios variados como síntese de vitaminas, alívio de distúrbios metabólicos e melhora a saúde gastrointestinal, com uma extensa história de uso seguro (LIU *et al.*, 2019). Uma das espécies utilizadas é *Lactiplantibacillus plantarum*, que possui a capacidade de transitar pelo estômago e pelo trato gastrointestinal (TGI) superior, resistindo ao ácido e aos sais biliares, assim como de se aderir às células epiteliais intestinais, permitindo que melhore a colonização do TGI inferior, fornecendo proteção através da inibição competitiva de patógenos, o que explica seu vasto uso como probiótico. Apesar de ser encontrada no intestino humano, não tem capacidade de formar uma população estável no TGI, tornando mais importante ainda que seja consumida na dieta ou em forma de suplemento. Como psicobiótico, seu mecanismo de ação parece estar principalmente relacionado a efeitos psicotrópicos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), respostas imunes e alterações neuroquímicas no cérebro (LIU *et al.*, 2016; LIU; LIONG; TSAI, 2018).

Essa revisão busca enfatizar o importante papel que o microbioma exerce nos transtornos mentais através da comunicação existente entre o intestino e o cérebro, possibilitando vislumbrar o surgimento de uma forma de terapia diferente dos psicotrópicos convencionais, os psicobióticos, mais especificamente com as cepas de *L. plantarum* e o seu potencial de prevenção e tratamento na forma de

suplementação psicobiótica, evidenciando os possíveis mecanismos de ação envolvidos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os mecanismos de ação de *Lactiplantibacillus plantarum*, como um psicobiótico, quando usados em indivíduos com distúrbios psicológicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar um levantamento dos estudos *in vivo* realizados com *L. plantarum* e distúrbios psicológicos.
- b) Estabelecer se há algum avanço com estudos em humanos.
- c) Verificar as formas farmacêuticas usadas nesses estudos e o motivo da escolha.
- d) Avaliar a eficácia de *L. plantarum* como psicobiótico no tratamento dos diferentes distúrbios psicológicos.
- e) Descrever os mecanismos de ação relacionados ao *L. plantarum* e sua ação sobre distúrbios psicológicos.
- f) Resumir e sistematizar as informações e avanços encontrados, a fim de facilitar o entendimento dos leitores e popularizar os avanços da pesquisa na área dos psicobióticos.

3 REVISÃO TEÓRICA

3.1 Eixo microbiota-intestino-cérebro

Logo ao nascer, no momento do parto, os humanos começam a ser expostos às bactérias. A genética, o tipo de parto (que determina se haverá ou não contato do bebê com a microbiota vaginal da mãe), o aleitamento materno ou a ausência dele, o local onde cresce, a sujeira que é levada das mãos a boca, os locais que visita, as infecções, os antibióticos e medicamentos que são usados, são todos fatores que influenciarão na composição da microbiota intestinal (LOZUPONE *et al.*, 2015). O primeiro ano de vida é muito importante na determinação do tipo de colonização de cada indivíduo e ocorrem variações de espécies e funções até que uma microbiota relativamente estável se estabeleça na vida adulta, sendo influenciada então por fatores como o uso de medicamentos, hábitos alimentares e suplementações (GRENHAM *et al.*, 2011).

O trato intestinal é o maior órgão relacionado ao sistema imune coberto por epitélio mucoso, sendo responsável e frequentemente lembrado pela capacidade de absorver nutrientes (WATANABE *et al.*, 2022) e nele reside o microbioma intestinal, bastante complexo, composto principalmente por bactérias, mas não exclusivamente, contém trilhões de microrganismos, superando o número de células humanas. Esse microbioma também apresenta um genoma uma centena de vezes maior do que o humano, sendo que a maioria absoluta desses microrganismos são inofensivos e benéficos para a homeostase do organismo hospedeiro (LOZUPONE *et al.*, 2012). Quando há uma disbiose de espécies da microbiota intestinal, seja por uma condição específica, uso de antibióticos, alterações na dieta ou qualquer outro motivo, essa pode levar a uma sinalização imune fora do normal, desequilibrando a homeostase do hospedeiro (MA *et al.*, 2019). Os motivos pelos quais a expressão de espécies sofre variação de indivíduo para indivíduo e quais os fatores que determinam a disbiose são assuntos em constante discussão que ainda estão sendo investigados (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

Há muito se sabe que o SNC atua no sistema gastrointestinal regulando funções como a motilidade, a secreção de mucina e a produção hormonal (FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017). No entanto, o sistema de comunicação desse eixo é

muito mais complexo, indo além de regular e coordenar as funções gastrointestinais e os processos fisiológicos, mas promovendo um feedback, de forma que o intestino é capaz de exercer um impacto fisiológico substancial sobre o humor, o comportamento, a resposta ao estresse e as funções cognitivas principalmente através de vias de projeção neural (aférente e eférente), sinalização do sistema endócrino e do sistema imune (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013). Essa conexão entre o cérebro e o intestino é percebida quando sintomas gastrointestinais, como constipação, diarreia e dor abdominal, se mostram comuns em diversas doenças neurológicas (WESTFALL et al., 2017).

Foi em 2013 que a classe dos psicobióticos foi introduzida, objetivando denominar organismos capazes de trazer benefícios à saúde de pacientes portadores de doenças psiquiátricas. Estes microrganismos poderiam atuar no eixo cérebro-intestino produzindo efeitos antidepressivos ou ansiolíticos através da liberação de substâncias neuroativas como ácido gama-aminobutírico e serotonina (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013). Mais recentemente, psicobiótico passou a referir-se a uma diversidade de substâncias, como probióticos, prebióticos, simbióticos e pós-bióticos, consumidos através de suplementos alimentares, alimentos funcionais e da própria dieta, capazes de afetar a comunicação da microbiota intestinal com o cérebro, produzindo efeitos terapêuticos no sistema nervoso central (LONG-SMITH *et al.*, 2020). A gama de transtornos psicológicos que os psicobióticos têm potencial de tratar é bastante grande, indo desde condições como o estresse e a insônia, até as mais complicadas e específicas, incluindo transtornos de ansiedade, depressivos, do Espectro do Autismo, de Déficit de Atenção e Hiperatividade, doença de Alzheimer e mal de Parkinson (SHARMA *et al.*, 2021; BAMBURY *et al.*, 2018).

O termo eixo microbiota-intestino-cérebro surgiu para dar destaque ao papel da microbiota intestinal na comunicação estabelecida entre o intestino e o cérebro (KIM et al., 2018). O alvo terapêutico para a ação bacteriana envolve o eixo microbiota-intestino-cérebro, que por sua vez é formado pelo SNC, pelos braços simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA), pelo sistema nervoso entérico (SNE), pelos sistemas neuroendócrino e neuroimune, e pela microbiota do intestino (GRENHAM *et al.*, 2011). O eixo é responsável pelas interações bidirecionais entre o intestino e SNC, mas é a microbiota intestinal a

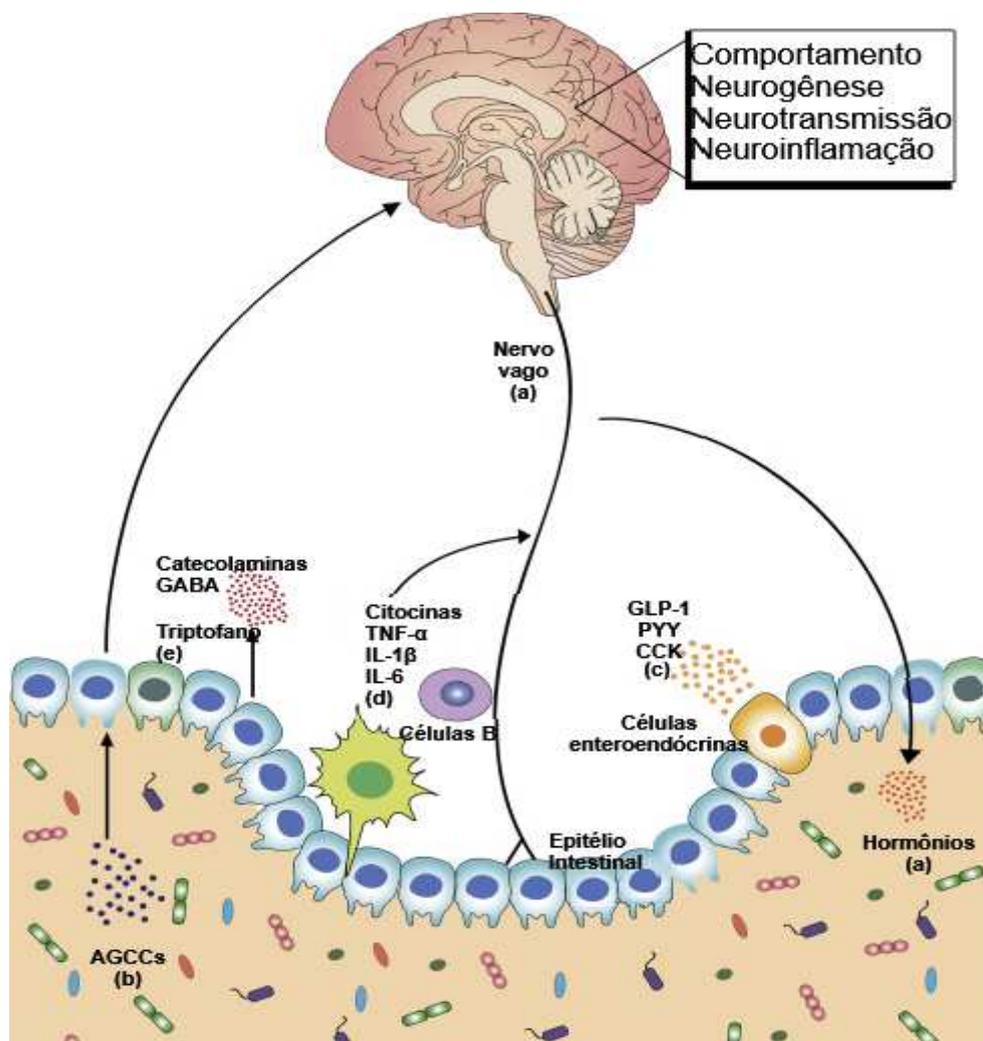
responsável pela regulação da química cerebral e, ao influenciar os sistemas neuroendócrinos, atuar na resposta ao estresse, ansiedade e função de memória do indivíduo (CARABOTTI *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação das diferentes cepas microbianas que vêm sendo utilizadas como psicobióticos ainda não está completamente elucidado, porém existem teorias mais prováveis de sinalização da microbiota intestinal para o cérebro (Figura 1), são elas: a ativação do nervo vago através de hormônios produzidos no interior do intestino ou de neuroquímicos que as bactérias são capazes de produzir (a) (SHARMA *et al.*, 2021); a produção de metabólitos bacterianos no intestino, por exemplo os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) influenciando as células imunes presentes na mucosa, podendo alterar a neurotransmissão central (b) (BAMBURY *et al.*, 2018); a sinalização de células enteroendócrinas, capazes de regular os níveis de hormônios como o peptídico tirosina tirosina (PYY), a colecistocinina (CCK) e o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que se comunicarão diretamente com o SNC através da via neuroendócrina central, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (c) (GRENHAM *et al.*, 2011); a própria ativação do sistema imunológico pela produção de antígenos microbianos que recrutam respostas imunes de células B, sendo que outro mecanismo foi relacionado à regulação dos níveis de citocinas pró inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (d); e a produção de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), catecolaminas e o triptofano, todos responsáveis por desempenhar papéis importantes no controle do humor, cognição e comportamento (e). Estas são algumas das vias de comunicação pelas quais o eixo intestino-microbiota-cérebro regula os processos fisiológicos, atuando positivamente na neurotransmissão, neurogênese, neuroinflamação e na sinalização neuroendócrina (FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017). O uso de psicobióticos têm revelado resultados benéficos na redução do estresse, ansiedade, depressão e oscilações de humor (ERNY *et al.*, 2015).

Ainda, estudos evidenciaram que o sistema endócrino pode ser uma via de atuação dos psicobióticos através do eixo HPA, que sofre influência do estresse fisiológico e físico, e sob condições crônicas, esse estresse leva a produção intensa de glicocorticóides, capazes de aumentar a permeabilidade intestinal, inibindo o sistema imune e levando a prejuízos cognitivos e de humor (DINAN; STANTON;

CRYAN, 2013; BAMBURY *et al.*, 2018). Uma microbiota regulada possui a capacidade de modular o eixo em resposta ao estresse, enquanto que em condições de disbiose o eixo é ativado, aumentando os sintomas patológicos (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

Figura 1 – Vias de comunicação intestino-microbiota-cérebro



Fonte: Adaptado de Foster, Rinaman e Cryan (2017).

Legenda: GABA: Ácido Gama-aminobutírico; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; IL-1 β : Interleucina-1 β ; IL-6: Interleucina-6; AGCC: Ácidos Graxos de Cadeia Curta; GLP-1: Peptídeo Semelhante ao Glucagon; PYY: Peptídeo Intestinal; CCK: Colecistocinina.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho possui caráter exploratório, descritivo e qualitativo, com coleta retrospectiva de dados, utilizando-se para tal fim de uma revisão narrativa da literatura.

4.1 FONTES DE INFORMAÇÃO

Para alcançar o objetivo proposto a busca foi realizada nas seguintes bases de dados de referência: United States National Library of Medicine (PubMed), Web of Science (Clarivate analytics), Elsevier's Scopus (SCOPUS), Embase (Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library), LILACS (Bireme) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram: "Psychobiotics", "*Lactobacillus plantarum*", "*L. plantarum*", "*Lactiplantibacillus plantarum*", "Probiotics", "Anxiety", "Depression", "Autism", "Bipolarity", "Idiopathic intellectual disability", "Mental disorder", "Psychological disorder", "Eating disorder", "Attention deficit", "Hyperactivity", "TDAH", "Developmental disorders", com o auxílio de operadores booleanos AND e OR. As buscas foram realizadas em bancos de dados e os resultados foram exportados para o EndNote Web, onde os artigos duplicados foram excluídos, em seguida os títulos e resumos foram avaliados e aqueles que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos, por fim os artigos restantes foram analisados na íntegra para obtenção do conjunto de estudos para extração de dados.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

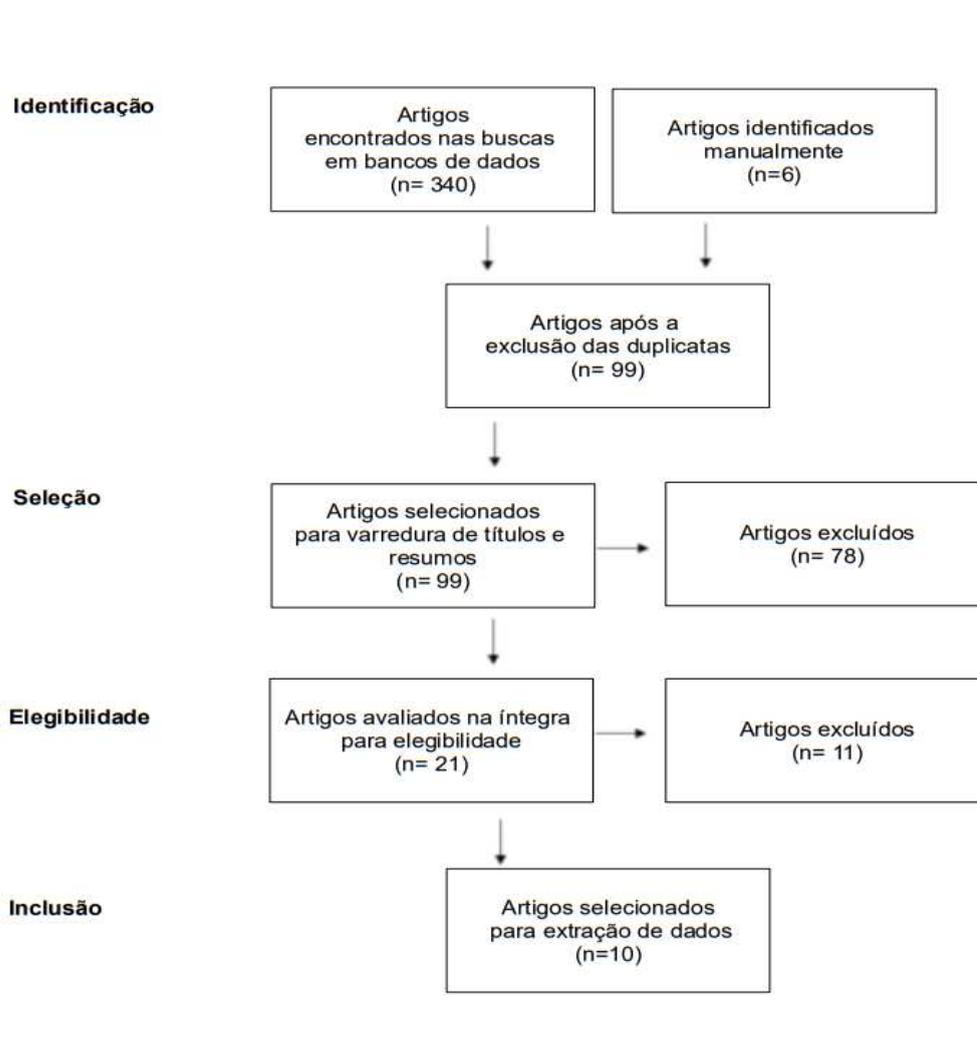
Os critérios de elegibilidade utilizados foram: ensaios clínicos publicados em inglês, português ou espanhol, randomizados e controlados, utilizando suplementos (pós, cápsulas, comprimidos) a base de diferentes cepas de *L. plantarum* em humanos ou animais que apresentassem sintomas de distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade. Foram excluídos os artigos que: a) fizessem o carreamento dos psicobióticos através de alimentos; b) não possuíssem grupo controle e não fossem randomizados; c) utilizassem misturas de espécies bacterianas na suplementação probiótica; d) não fossem de livre acesso ou acessíveis através da instituição de ensino; e) publicados antes do ano de 2012.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

O fluxograma da **Figura 2** apresenta a forma como a seleção dos estudos foi realizada. O resultado das buscas nas fontes de informação escolhidas, com o uso dos descritores previamente definidos, foi de 340 artigos, os quais foram exportados para o EndNote Web onde os duplicados foram excluídos, resultando em 99 estudos a serem submetidos aos critérios de elegibilidade. A partir da análise dos títulos e resumos restaram 21 artigos a serem lidos e analisados integralmente, avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão, resultando em um conjunto final de 10 estudos que foram utilizados na revisão para extração de dados.

Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pela autora.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

No presente trabalho foram analisados, ao todo, 10 ensaios clínicos randomizados, duplos cegos, controlados por placebo, sendo 1 piloto. Esses tiveram como objetivo, mediante a suplementação de probióticos a base de diferentes cepas de *Lactiplantibacillus plantarum*, avaliar a resposta no tratamento dos seguintes distúrbios psicológicos: Depressão; Insônia; Estresse; Ansiedade; Síndrome de Tourette; Transtorno do Espectro Autista e Comprometimento cognitivo leve associado a perdas de função de memória. Apenas 1 foi realizado utilizando camundongos, os outros 9 foram realizados com humanos.

Os estudos enquadraram-se em seis categorias abrangentes: 1) transtornos depressivos 2) insônia 3) estresse e ansiedade 4) síndrome de tourette 5) transtorno do espectro do autismo e 6) funções de memória. A Tabela 1 aponta as características pertinentes dos estudos selecionados.

5.3 ANÁLISE INDIVIDUAL DOS ESTUDOS

5.3.1 Transtornos Depressivos

De acordo com o levantamento realizado pelo GBD em 2019, os transtornos depressivos afetam mais de 280 milhões de pessoas no mundo e, no Brasil, alcançaram aproximadamente 9 milhões de casos, representando cerca de 4,2% da população (IHME, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 700 mil pessoas morrem por suicídio todos os anos, frequentemente associado a casos graves de depressão, e, apesar dos números alarmantes, mais de 75% das pessoas em países de baixa e média renda não tem acesso a tratamento, farmacológico ou não, seja por falta de recursos, de profissionais de saúde treinados para realizar um diagnóstico correto ou pelo estigma social associado aos transtornos mentais que impede-as de procurar ajuda profissional (WHO, 2021).

Clinicamente falando, os episódios de depressão estão geralmente associados ao eixo HPA desregulado, sendo que a microbiota intestinal já demonstrou atuar ativamente sobre a regulação do eixo (BASTIAANSEN *et al.* 2020). No entanto, também se sabe que pacientes deprimidos tendem a ter um nível elevado de cortisol, glicocorticóide predominante em humanos

Tabela 1 – Uso de suplementos psicobióticos de diferentes cepas de *L. plantarum* no tratamento de distúrbios psicológicos e seus principais resultados.

Referência	Distúrbio Analisado	Cepa	Nº de participantes	Sexo/ Idade	Modo de intervenção e dose	Grupo controle/ Dose	Período de intervenção	Parâmetros Avaliados	Principais resultados (CONTINUA)
RUDZKI <i>et al.</i> (2019)	Transtorno Depressivo Maior (TDM)	LP 299v	60	43 mulheres e 17 homens/ 38,9 anos (média)	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)+ cápsula de probiótico LP299v contendo 10×10^9 UFC, 2 vezes ao dia (n=30)	ISRS + cápsula com placebo 2 vezes ao dia (n=30)	8 semanas	Gravidade dos sintomas; funções cognitivas e marcadores bioquímicos	A suplementação, associada aos antidepressivos SSRI melhorou o desempenho cognitivo em comparação com o placebo, mas não o humor ou o estresse percebido em indivíduos deprimidos
HO <i>et al.</i> (2021)	Depressão e Insônia	PS 128	40	Ambos, entre 20 e 40 anos	2 cápsulas, contendo 3×10^{10} UFC de probiótico após o jantar (n=21)	2 cápsulas de placebo após o jantar (n=19)	30 dias	Sintomas subjetivos, questionários e gravações de polissonografia em miniatura no início, 15º e 30º dias de ingestão das cápsulas	Redução de sintomas subjetivos de depressão, níveis de fadiga, atividade das ondas cerebrais e despertares durante o sono profundo
DHALIWAL <i>et al.</i> (2018)	Estresse	MTCC 9510	8/ grupo	Camundongos machos	300 µl de PBS contendo 2×10^{10} UFC do probiótico	300 µl de placebo	28 dias	Testes comportamentais e bioquímicos	Melhora do desespero comportamental induzido pelo estresse

Tabela 1 – Uso de suplementos psicobióticos de diferentes cepas de *L. plantarum* no tratamento de distúrbios psicológicos e seus principais resultados.

Referência	Distúrbio Analisado	Cepa	Nº de participantes	Sexo/ Idade	Modo de intervenção e dose	Grupo controle/ Dose	Período de intervenção	Parâmetros Avaliados	Principais resultados (CONTINUA)
LEW <i>et al.</i> (2018)	Estresse e Ansiedade	P8	103	Ambos/ 31,7 anos (média)	1 sachê contendo 10^{10} UFC de probiótico/dia (n=52)	1 sachê/dia contendo 2 g de placebo (n=51)	12 semanas	Psicológicos, de memória e de cognição, aplicação de questionários, testes e análises bioquímicas	Redução de sintomas através de propriedade anti-inflamatória
ANDERSSON <i>et al.</i> (2016)	Estresse	299v	41	Ambos/18 a 30 anos	1 cápsula contendo 10×10^{10} UFC de probiótico/dia (n=21)	1 cápsula de placebo 1x ao dia (n=20)	14 dias	Análise de cortisol, de IgA salivar e de abundância de lactobacilos	O uso do probiótico impediu o aumento dos níveis de cortisol durante o período de exames
ÖNNING <i>et al.</i> (2020)	Estresse	LPHE AL9	63	Ambos/ 19 a 35 anos	1 cápsula contendo 10^{10} UFC de probiótico ao dia (n=32)	1 cápsula de placebo ao dia (n=31)	1 mês	Níveis de fractalcina solúvel e sCD163 durante o estresse agudo; questionários e análises bioquímicas.	A ingestão de suplementos a base de LPHEAL9 por quatro semanas pode reduzir marcadores inflamatórios associados ao estresse agudo em indivíduos cronicamente estressados

Tabela 1 – Uso de suplementos psicobióticos de diferentes cepas de *L. plantarum* no tratamento de distúrbios psicológicos e seus principais resultados.

Referência	Distúrbio Analisado	Cepa	Nº de participantes	Sexo/ Idade	Modo de intervenção e dose	Grupo controle/ Dose	Período de intervenção	Parâmetros Avaliados	Principais resultados (CONTINUA)
WU <i>et al.</i> (2021)	Síndrome de Tourette	PS 128	57	Ambos/ 5 a 18 anos	2 cápsula/dia contendo 3×10^{10} UFC/cápsula (n=28)	1 cápsula de placebo 2x ao dia (n=29)	2 meses	Uso de escalas e testes para avaliar a gravidade de tiques, TDAH e transtorno desafiador opositivo. Questionários para avaliar outros sintomas	Melhoras significativas nos sintomas de TDAH, mas não da gravidade dos tiques
SAKURAI <i>et al.</i> (2022)	Memória	OLL2712	78	Ambos, acima de 65 anos	1 sachê/ bastão contendo 5×10^9 ou mais células de OLL2712 tratadas termicamente/ dia (n=39)	1 sachê/ bastão contendo 1g de placebo na forma de pó/dia (n=39)	12 semanas	Testes de função de memória visual e verbal; análise da ingestão diária de nutrientes dietéticos e da composição da microbiota intestinal	O estudo sugere que a ingestão de OLL2712 tem efeitos protetores contra o declínio da função de memória em adultos mais velhos

Tabela 1 – Uso de suplementos psicobióticos de diferentes cepas de *L. plantarum* no tratamento de distúrbios psicológicos e seus principais resultados.

Referência	Distúrbio Analisado	Cepa	Nº de participantes	Sexo/ Idade	Modo de intervenção e dose	Grupo controle/ Dose	Período de intervenção	Parâmetros Avaliados	Principais resultados (CONCLUSÃO)
LIU <i>et al.</i> (2019)	Transtorno do Espectro Autista	PS 128	71	Masculino/ 7 a 15 anos	1 cápsula/dia contendo 3 x 10 ¹⁰ UFC do probiótico (n=36)	1 cápsula/dia contendo placebo (n=35)	28 dias	Aplicação de questionários, revisão do histórico médico e relatos de eventos adversos	Melhora, principalmente associada a comportamentos disruptivos e quebra de regras e hiperatividade
WATANABE <i>et al.</i> (2022)	Estresse	SNK1 2	64	Ambos, acima de 20 anos	1 sachê com doses baixa, SNK-L, e alta, SNK-H, de grânulos contendo 100 e 300 bilhões de células bacterianas, respectivamente (n=20)	1 sachê de 1g contendo placebo na forma de grânulos (n=22)	4 semanas	Teste de Uchida-Kraepelin para a carga de estresse; avaliação psicológica e análise dos níveis de cortisol	Os achados sugerem que a ingestão de SNK pode aliviar o estresse (sentimentos negativos, ansiedade, tensão, constrangimento, confusão, raiva e hostilidade) causado pelo trabalho e estudo

Fonte: Autor, 2022.

(CRUMEYROLLE-ARIAS *et al.*, 2014) e citocinas pró-inflamatórias elevadas, desempenhando um papel significativo na patogênese da depressão maior. Além disso, o aumento dessas citocinas parece afetar negativamente a integridade da barreira intestinal, assim como a própria atividade do eixo HPA e o metabolismo do triptofano na via das quinureninas (RUDZKI *et al.*, 2019). Em relação a esta última via, esquematizada na Figura 3, as quinureninas são, em níveis normais, naturais e benéficas para o organismo. A partir do triptofano produzem neuroprotetores (como o ácido quinurênico, ou QUINA, o ácido picolínico e o cofator NAD⁺) e participam da imunomodulação e do equilíbrio energético do SNC, mas quando em desequilíbrio podem ter efeitos neurodegenerativos e produzir metabólitos neurotóxicos (como o AQ e a 3-HK) (RUDZKI *et al.*, 2019). Citocinas pró-inflamatórias, comuns em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), como TNF- α , IL-6 e IL 1b, podem ativar enzimas da via das quinureninas, como 2,3 indoleamina dioxigenase (IDO) e triptofano 2,3 dioxigenase (TDO), capazes de converter Triptofano (TRP, precursor de serotonina) em TRYCATs (catabólitos de quinureninas prejudiciais que causam efeitos negativos nas funções cognitivas) (STONE; STOY; DARLINGTON, 2013; RUDZKI *et al.*, 2019). O equilíbrio entre a produção de metabólitos neuroprotetores e neurotóxicos é controlado pela IDO e sinais moleculares responsáveis por ativar o metabolismo das quinureninas ao invés de vias alternativas para a produção de melatonina e serotonina (5-HT), o que justificaria a importância dessa via na depressão, uma vez que a produção de serotonina é prejudicada (CARVALHO *et al.*, 2017).

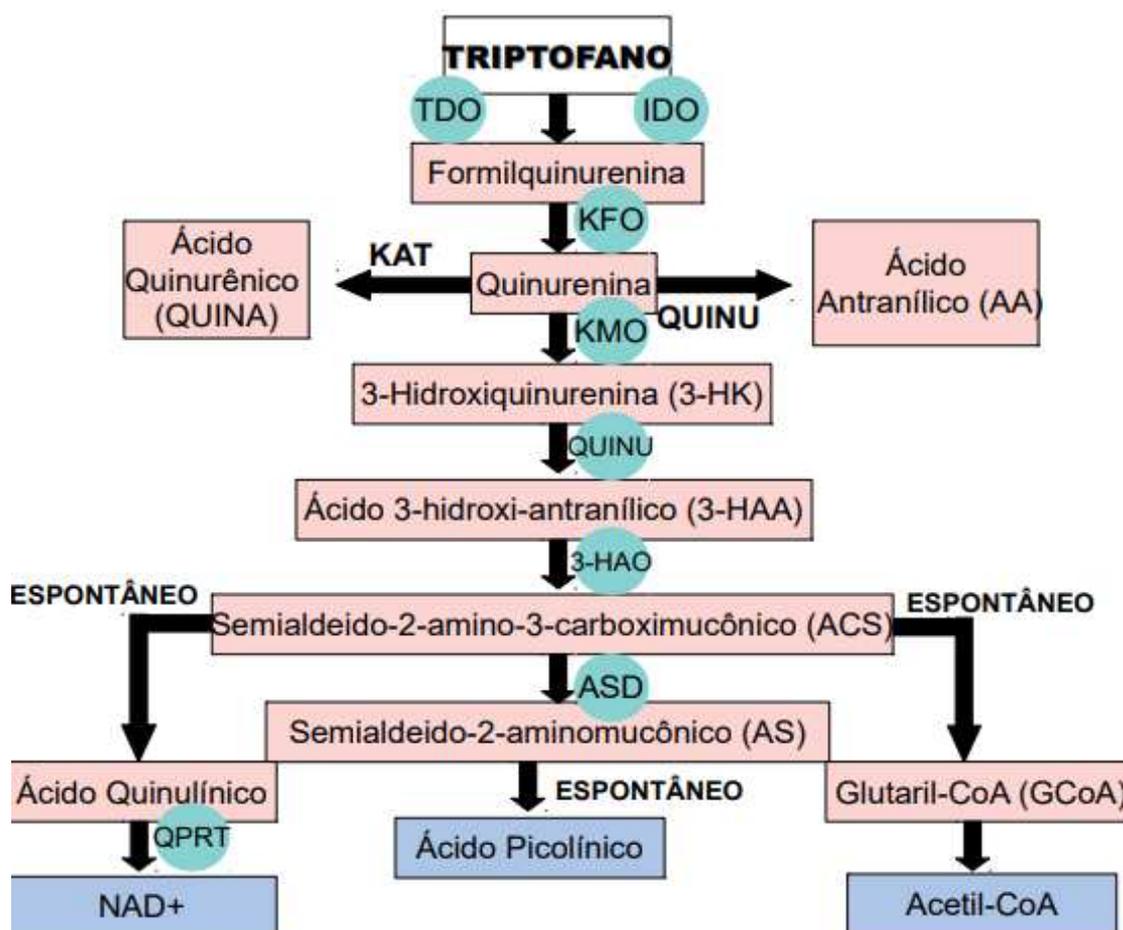
Assim, RUDZKI *et al.* (2019) avaliaram em seu estudo a influência da suplementação da bactéria probiótica *L. plantarum* 299v nos parâmetros cognitivos, afetivos e imunológicos de pacientes deprimidos submetidos a terapia medicamentosa com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), considerado um tratamento medicamentoso de primeira linha para a depressão (HOFMANN *et al.*, 2017). LP299v, cujo habitat natural é a mucosa intestinal humana, já demonstrou ter impacto positivo na barreira intestinal, também sendo capaz de reduzir a inflamação intestinal e sistêmica, justificando o interesse, visto que a hipótese levantada é a de que a suplementação com LP299v pode ter uma influência benéfica nos sintomas de depressão maior através da modulação de citocinas pró-inflamatórias e níveis de cortisol, e alterações na via da quinurenina (RUDZKI *et al.*, 2019). Os pesquisadores administraram o psicobiótico na forma de

cápsulas contendo 10×10^9 UFC de LP299v ou placebo, duas vezes ao dia durante um período de 8 semanas (RUDZKI *et al.*, 2019). Como resultado, a suplementação de bactérias probióticas *L. plantarum* 299v em pacientes tratados com ISRS melhorou o desempenho cognitivo e diminuiu a concentração de quinurenina nos indivíduos com depressão (RUDZKI *et al.*, 2019). Mais especificamente, a suplementação diminuiu a concentração dos catabólitos prejudiciais que podem contribuir para a inflamação do organismo e influenciar de forma negativa o humor e a cognição do indivíduo (RUDZKI *et al.*, 2019; MAES *et al.*, 2012). Porém, apesar das mudanças descritas na via, e das melhorias observadas, não houve diferenças significativas nos parâmetros afetivos entre os grupos placebo e probiótico. A hipótese levantada pelo estudo é de que o LP299v não possui a capacidade de influenciar na concentração plasmática de TRP, precursor da 5-HT central, e portanto não houve alteração da disponibilidade TRP no cérebro para atuar na síntese central do hormônio (RUDZIK *et al.*, 2019).

Segundo RUDZIK *et al.* (2019), um possível mecanismo de ação para a bactéria probiótica *L. plantarum* 299v diminuir a concentração plasmática de quinurenina (QUIN) foi a redução da inflamação, através do impacto positivo da bactéria na barreira intestinal e sua permeabilidade, reduzindo a translocação bacteriana e consequente aumento de citocinas pró-inflamatórias. Basicamente, o aumento de LP299v faz com que fungos e bactérias potencialmente prejudiciais tenham dificuldade em crescer e se aderir na superfície do intestino, gerando um ambiente ideal para o crescimento do número de bifidobactérias e lactobacilos intestinais benéficos. Dessa maneira a síntese de AGCCs é aumentada e modula de maneira adequada a presença de citocinas no intestino (SCHULTZ *et al.*, 2002; RUDZIK *et al.*, 2019).

Níveis aumentados de ácido quinurênico (QUINA) no cérebro já foram descritos como capazes de causar déficits cognitivos em animais e humanos, e o aumento dos níveis de quinurenina e ácido quinurênico nesse tecido já foi anteriormente visualizado na esquizofrenia, transtorno bipolar, doenças de Alzheimer e Parkinson. Sendo que na doença de Alzheimer, o aumento da atividade da IDO e o aumento da concentração de quinurenina foram percebidos nas placas senis e nos emaranhados neurofibrilares, o que reforça o papel da via da quinurenina na patogênese dessa doença (RUDZKI *et al.*, 2019).

Figura 3 – Metabolismo do triptofano pela via das quinureninas. Enzimas mediadoras: TDO - triptofano-2,3-dioxigenase; IDO - indoleamina-2,3-dioxigenase; KAT - quinurenina transferase; KFO - quinurenina formam idase; KMO - quinurenina-3-monoxigenase; QUINU - quinureninase; 3-HAO - 3-hidroxiantranílico-3,4- dioxigenase; ACS - semi-aldeído-2-aminocarboximucônico; AS - semialdeído-2-aminomucônico; NAD⁺ - nicotinamida adenina dinucleotídeo; QPRT - quinolinato fosforibosil transferase.



Fonte: Adaptado de CARVALHO *et al.* (2017).

5.3.2 Insônia

De acordo com os critérios diagnósticos para transtornos de insônia presentes no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5), dificuldade em iniciar o sono, dificuldade em manter o sono e despertar matinal com incapacidade de voltar a dormir são condições que caracterizam a insônia e, cronicidade, quando ocorrem pelo menos três noites por semana durante três meses ou mais (SEOW *et al.*, 2018 e HO *et al.*, 2021). A insônia causa desatenção, sonolência e afeta atividades diárias negativamente, sendo que até 40% das

peças nessa condição também sofrem de transtornos psiquiátricos, costumeiramente depressão e ansiedade (HO *et al.*, 2021). Entre os indivíduos com transtornos psicológicos, a presença de distúrbios do sono foi associada a piora dos sintomas, maior gravidade do transtorno, menor nível de funcionamento e menor percepção de benefícios do tratamento (KALLESTAD *et al.*, 2012). Ainda que a insônia não tenha uma causa definida, evidências apontam que a condição está relacionada a um eixo HPA disfuncional (VGONTZAS *et al.*, 2002).

Geralmente escolhidas por conta do efeito rápido e da praticidade, que leva ao aumento da adesão ao tratamento e consequente percepção de resultado, os medicamentos para dormir são largamente prescritos nos casos de insônia, mesmo apresentando efeitos colaterais negativos como vício, fadiga e alterações de longo prazo na atividade das ondas cerebrais (HO *et al.*, 2021).

O sono se relaciona a microbiota gastrointestinal, sendo que esta pode ser influenciada por fatores como privação de sono, trabalho noturno e distúrbios circadianos (REYNOLDS *et al.*, 2017). Aumento da atividade do eletroencefalograma (EEG) de alta frequência, dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (estimulante da liberação de cortisol), da frequência cardíaca e da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) foi observado em pessoas com insônia (RAMOS; ARVELO; GOMEZ, 2013). Desequilíbrio de neurotransmissores que induzem o sono, como ácido gama-aminobutírico (GABA), adenosina e melatonina, e aqueles que promovem o despertar, como noradrenalina, serotonina, acetilcolina, orexina e dopamina também foi relatado nesses indivíduos (HO *et al.*, 2021).

O estudo realizado em Taiwan por HO *et al.* (2021), usou suplementação com *Lactiplantibacillus plantarum* PS128 (PS128TM), uma cepa psicobiótica desenvolvida no próprio país que demonstrou poder aumentar os níveis de dopamina e serotonina no cérebro de roedores em estudos pré clínicos (LIU, *et al.*, 2016), sob a hipótese de que poderia melhorar a qualidade do sono, o humor e reduzir a excitação cortical em pacientes insones auto relatados. Este estudo objetivou determinar se a administração diária de 2 cápsulas contendo 3×10^{10} UFC de PS128 após o jantar é capaz de reduzir a gravidade da ansiedade e sintomas depressivos, regular funções do SNA e/ou de melhorar a qualidade do sono (LIU, *et al.*, 2016). Como resultado, após um período de 30 dias, o grupo PS128 apresentou reduções significativas nos escores do Inventário de Depressão de Beck-II, níveis de fadiga, atividade das ondas cerebrais e despertares durante o estágio do sono

profundo em comparação com o grupo controle, sendo que os sintomas depressivos melhorados foram relacionados a mudanças nas ondas cerebrais e manutenção do sono, mas o mecanismo pelo qual os probióticos afetam as ondas cerebrais ainda é desconhecido (HO *et al.*, 2021). Os achados de HO *et al.* (2021) sugeriram que a suplementação diária de PS128 pode diminuir os sintomas depressivos, o nível de fadiga, a excitação cortical e levar a uma melhora na qualidade do sono durante o estágio do sono profundo. No entanto, o estudo não conta com uma análise da microbiota intestinal para avaliar se efetivamente houve colonização por parte da cepa probiótica, e é outro ensaio com um tamanho de amostra insuficiente, sendo incapaz de fornecer evidências estatísticas fortes o bastante para explicar os resultados encontrados (HO *et al.*, 2021).

5.3.3 Estresse e Ansiedade

O estresse é uma condição aguda ou crônica, capaz de alterar a morfologia neuronal, suprimir a proliferação e reduzir a plasticidade sináptica e as propriedades de disparo dos neurônios, levando a redução do volume do hipocampo que afeta negativamente as funções dependentes do mesmo, como a memória, a aprendizagem e as funções cognitivas (KIM *et al.*, 2015; LEW *et al.* 2018). Além disso, o estresse também aumenta de maneira direta o risco de transtornos psiquiátricos e os seus sintomas, e indiretamente causa inflamação do trato gastrointestinal por conta da transmissão de estímulos de estresse através do SNA (OLIGSCHLAEGGER *et al.*, 2019; WATANABE *et al.*, 2022). A forma como o estresse afeta o organismo de homens e mulheres é diferente, enquanto as mulheres têm taxas mais altas de transtornos internalizantes, como depressão e ansiedade, os homens de forma geral externalizam agressividade, abusam de substâncias, apresentam comportamento antissocial, déficit de atenção e atitude desafiadora em meio ao estresse (BANGASSER; VALENTINO, 2014; LEW *et al.*, 2018).

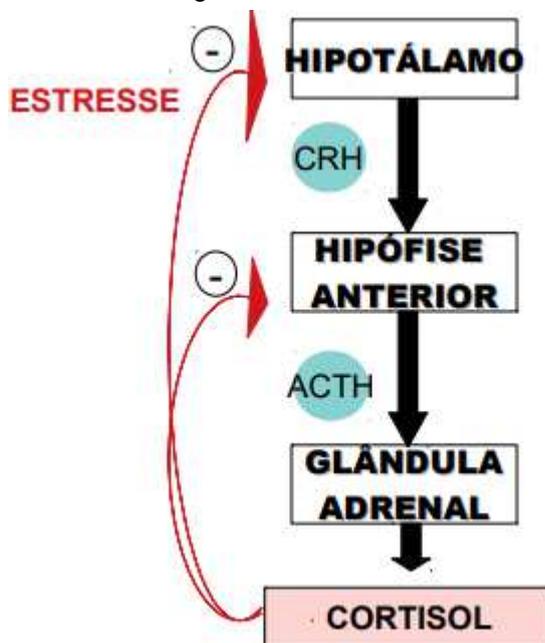
Durante o estresse, os sistemas nervoso simpático e imunológico são ativados, levando a uma resposta pró-inflamatória no organismo (McEWEN, 2017). Embora a curto prazo essa resposta seja benéfica e permita que o corpo combata o gatilho do estresse, a longo prazo, como ocorre no estresse crônico, pode suprimir os efeitos da resposta aguda e levar a uma inflamação de baixo grau (McEWEN, 2017). Doenças cardiovasculares, doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do intestino irritável (SII), diabetes tipo 1, depressão e doença de Alzheimer são

exemplos de doenças que estão associadas a inflamação de baixo grau (CHENG E LIU *et al.*; ÖNNING *et al.*, 2020).

O eixo HPA, núcleo neuroendócrino do sistema de estresse, é responsável por, além de estimular a resposta do organismo ao estresse, regular processos fisiológicos importantes como a digestão, o funcionamento do sistema imunológico, as emoções e o equilíbrio energético do corpo (FRANKIENSZTAJN; ELLIOTT; KOREN, 2020; CASERTANO; FOGLIANO; ERCOLINI, 2022). Ele funciona baseado no princípio do feedback negativo, conforme mostra a Figura 4, e em resposta ao estresse na via humoral o hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que por sua vez chega à hipófise anterior através da circulação, estimulando a síntese do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH então estimula as glândulas adrenais a produzir hormônios glicocorticosteróides (hormônios do estresse), como o próprio cortisol ou corticosterona (CASERTANO; FOGLIANO; ERCOLINI, 2022). Portanto, o cortisol é considerado um marcador biológico objetivo do estresse, que deprime o sistema imunológico, aumenta a permeabilidade da barreira intestinal e acaba por ativar a resposta do eixo HPA e do sistema imune frente à translocação bacteriana (ÖNNING *et al.*, 2020).

LEW *et al.* (2018) investigaram a ação de *L. plantarum* P8 sobre o estresse e o estudo incluiu 103 adultos estressados, orientados a ingerir 1 sachê contendo 10^{10} UFC de probiótico, ou placebo, por dia, durante um período de 12 semanas. Sendo que, anteriormente, uma redução do gênero *Lactobacillus* foi observada em indivíduos estressados (KIM *et al.*, 2018). A ingestão de P8 mostrou ser capaz de diminuir significativamente os níveis de estresse, incluindo ansiedade, bem como de reduzir os níveis de citocinas pró inflamatórias plasmáticas Interferon-gama (IFN- γ) e TNF- α , enquanto que os níveis de cortisol, em relação ao grupo placebo, não apresentaram diferenças significativas (LEW *et al.*, 2018). As análises do ensaio indicaram que a inflamação pode ter sido a causa do estresse e ansiedade percebida nos indivíduos, e o P8, através de suas propriedades anti-inflamatórias e capacidade de trazer benefícios a microbiota intestinal por meio da supressão de patógenos e estímulo do crescimento de bactérias benéficas, exibiu um potencial de redução de estresse e ansiedade, juntamente com cognição e memória aprimoradas (WANG *et al.*, 2014; LEW *et al.*, 2018).

Figura 4 – Secreção de hormônios glicocorticosteroides através do eixo HPA.



Fonte: Adaptado de Leal (2020).

O ensaio de DHALIWAL *et al.* (2018) avaliou os desfechos de uma potencial cepa bacteriana probiótica, neste caso *Lactiplantibacillus plantarum* MTCC 9510, para quaisquer efeitos benéficos contra dois paradigmas de estresse diferentes: (i) estresse leve crônico imprevisível (CUMS) e (ii) estresse induzido por privação de sono (SD) em modelo de camundongos. A concentração sérica de corticosterona de camundongos submetidos às duas formas de estresse foi cerca de quatro vezes maior do que o grupo controle, o que sugere que a exposição ao estresse aumentou consideravelmente a excitabilidade do eixo HPA e a secreção de glicocorticoides mediada pelo CRH (DHALIWAL *et al.*, 2018). Ainda, CUMS e SD mostraram diminuir consideravelmente a população de lactobacilos e *Roseburia sp.*, enquanto ambos os paradigmas levaram ao aumento da colonização por bactérias produtoras de lipopolissacarídeo, como as enterobactérias (DHALIWAL *et al.*, 2018). Os LPS podem induzir a permeabilidade entre as células, passar pelo epitélio intestinal e ativar o sistema imune, levando a liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (SCHOULTZ; KEITA, 2020).

Durante 28 dias, os animais ingeriram 300 µl de tampão fosfato salino estéril (PBS) contendo 2×10^{10} UFC de MTCC 9510 ou somente PBS (DHALI WAL *et al.*, 2018). A gavagem diária de *L. plantarum* MTCC 9510 demonstrou, através de análises comportamentais e bioquímicas, diminuir a permeabilidade intestinal elevada causada pelo estresse; impedir o aumento dos níveis séricos de TNF- α , corticosterona e LPS, diminuindo a inflamação causada pelo estresse (DHALI WAL *et al.* 2018). Como resultado obteve-se alterações indicadas pela normalização do eixo HPA exagerado, reversão da depressão induzida pelo estresse e comportamentos semelhantes à ansiedade e alívio da disfunção cognitiva, o que sugere que a cepa MTCC 9510 mostra propriedades psicotrópicas, tendo potencial para servir como um psicobiótico adjuvante no tratamento do estresse e distúrbios relacionados, como ansiedade, depressão e funções cognitivas prejudicadas (DHALI WAL *et al.* 2018).

Através do Trier Social Stress Test (TSST), uma ferramenta amplamente utilizada para induzir estresse psicossocial em ambientes controlados, como um laboratório, o ensaio clínico realizado por ÖNNING *et al.* (2020) investigou se a ingestão diária de cápsulas contendo 10^{10} UFC da cepa probiótica *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 (LPHEAL9), durante quatro semanas antes do TSST, poderia neutralizar os níveis elevados de cortisol e inflamação observados em indivíduos com estresse crônico. Para isso, foram realizadas medidas dos níveis de fractalcina solúvel (quimiocina proeminente no epitélio intestinal envolvida na maioria das doenças inflamatórias) e sCD163 (receptor cuja expressão é induzida por glicocorticoides e aumentado no soro de pacientes críticos, em doenças inflamatórias crônicas e infecciosas) durante o estresse agudo, além de investigar se os seus níveis plasmáticos foram afetados pela ingestão do probiótico (ÖNNING *et al.*, 2020; MUEHLHOEFER *et al.*, 2000). Imediatamente após o TSST houve aumento do nível de cortisol e de IL-6 para o grupo LPHEAL9 assim como para o grupo placebo, sem diferença significativa. No entanto, após 10 min e durante toda a hora de recuperação, o nível de cortisol para o grupo LPHEAL9 foi menor, enquanto que IL-6 manteve-se sem diferenças. Os níveis de fractalcina solúvel e de sCD163 foram afetados consideravelmente pelo teste e menores para os indivíduos LPHEAL9 quando comparado com o grupo placebo após o teste (ÖNNING *et al.*, 2020). Esse resultado indica que houve uma resposta inflamatória reduzida durante o estresse agudo para o grupo probiótico, reforçando o que já foi demonstrado em estudos anteriores, capazes de demonstrar que a ingestão de probióticos reduz os

sintomas gastrointestinais comuns nos quadros de estresse, os níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes e de cortisol (KIM *et al.*, 2018). Houve dificuldade em avaliar o efeito da ingestão de LPHEAL9 em vários marcadores de inflamação, como IL-1 β , interleucina 10 (IL-10), proteína C reativa (PCR), TNF- α e IFN- γ , após a aplicação do TSST, uma vez que os níveis de citocinas eram baixos e muitas das amostras tinham um nível abaixo do limite de detecção, o que pode ser justificado pelo fato de terem sido escolhidos participantes jovens e saudáveis (ÖNNING *et al.*, 2020). O estudo de ÖNNING *et al.* (2020) foi, portanto, o primeiro a mostrar que a ingestão de LPHEAL9 é capaz de diminuir significativamente os níveis plasmáticos de dois marcadores inflamatórios (fractalcina solúvel e CD163) após um teste de estresse agudo em comparação com o placebo.

Ainda em relação ao estresse, WATANABE *et al.* (2022) avaliou a ação do *L. plantarum* SNK em indivíduos saudáveis com alta pontuação de Total de Distúrbios do Humor (TMD) pós carga de estresse. A ingestão diária de 1 sachê, com dose baixa (SNK-L) ou dose alta (SNK-H), de grânulos, contendo 100 e 300 bilhões de células bacterianas respectivamente, durante um período de 4 semanas, mostrou ser capaz de diminuir os escores e variações de TMD pós-intervenção em comparação com o grupo placebo, sugerindo que a ingestão de SNK associa-se à melhora do humor em resposta a uma carga de estresse mental. Os níveis de cortisol salivar também foram mais baixos, com o grupo SNK-L mostrando uma diferença significativa (WATANABE *et al.*, 2022). O que corrobora com os resultados de ANDERSSON *et al.* (2016), onde verificou-se que a suplementação diária de uma cápsula contendo 10×10^{10} UFC de *L. plantarum* Lp299v, durante 14 dias, teve um efeito sobre o estresse agudo experimentado por estudantes no período de exames, elevando significativamente os níveis de lactobacilos e diminuindo os de cortisol na saliva, sugerindo uma correlação entre os achados. O SNK foi, desta forma, capaz de aliviar o estresse (sentimentos negativos, ansiedade, tensão, constrangimento, confusão, raiva, hostilidade) causado pelo trabalho ou estudo (WATANABE *et al.*, 2022). Em relação ao mecanismo de ação, o da SNK ainda não foi elucidado, mas foi sugerido que a sua ingestão estimula a imunidade intestinal, alterando a microbiota, afetando a produção de AGCCs e aumentando a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), o que pode impactar de maneira positiva nas emoções e no humor geral após uma carga temporária de estresse mental (WATANABE *et al.*, 2022).

5.3.4 Síndrome de Tourette

A síndrome de Tourette é caracterizada como um distúrbio neuropsiquiátrico, com pico de gravidade sintomático no final da infância e início da adolescência, que afeta principalmente a região da face, pescoço, ombros e aparelho vocal, produzindo comportamentos involuntários de tiques motores e vocais, cuja causa ainda é estudada (WANG *et al.*, 2011; BESTE *et al.*, 2021).

O ensaio clínico realizado por WU *et al.* (2021), em um hospital terciário em Taiwan, avaliou a capacidade do probiótico de *L. plantarum* PS128 de melhorar os sintomas da síndrome de Tourette e suas comorbidades, em crianças. A ingestão diária de 2 cápsulas contendo 3×10^{10} UFC de PS128 durante um período de 2 meses não demonstrou ser capaz de diminuir significativamente a gravidade dos tiques em comparação ao grupo placebo (WU *et al.*, 2021). Porém, houve uma melhora em parâmetros do TDAH, uma comorbidade comum nos pacientes com síndrome de Tourette (HIRSCHTRITT *et al.* 2015; WU *et al.*, 2021). Um dos benefícios conhecidos do PS128, visualizado em camundongos livres de germes, é o de aumentar os níveis de dopamina e serotonina (LIU *et al.*, 2016). WU *et al.* (2021) sugerem que a melhora dos sintomas do TDAH pode ser atribuída ao aumento da dopamina cerebral, mas não foram realizadas análises bioquímicas para avaliar os níveis dos marcadores e fazer correlações, limitando o estudo e impossibilitando uma avaliação objetiva. Outras limitações do estudo incluem o tamanho pequeno da amostra e o curto período de intervenção que não permite avaliar com precisão a melhora dos sintomas, visto que a gravidade de Tourette frequentemente aumenta e diminui com o passar do tempo (WU *et al.*, 2021).

5.3.5 Transtorno do Espectro do Autismo

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio complexo, uma condição do neurodesenvolvimento, caracterizado por sintomas centrais, déficits em funções sociais e cognitivas, afetando vários aspectos da vida (LIU *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2018). Ainda, com frequência, distúrbios gastrointestinais, como constipação, diarreia, aumento da permeabilidade intestinal e dor abdominal, são relatados em crianças com TEA (COURY *et al.*, 2012). A presença desses sintomas sugere que distúrbios gástricos, possivelmente ligados à disbiose intestinal, podem estar

associados à condição (CRYAN; DINAN, 2012). A causa exata ainda não foi elucidada, embora hipóteses apontem o TEA como sendo resultado de uma combinação de vários fatores, desde genéticos até os ambientais (KUO *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2019). O diagnóstico nem sempre é fácil, e embora possa ser diagnosticado seguramente a partir dos 2 anos de idade, a maioria das crianças é diagnosticada já na idade escolar, quando entra em contato frequente com outras crianças (SHATTUCK *et al.*, 2009).

LIU *et al.* (2019) também investigaram a ação do suplemento de *L. plantarum* PS128 mas dessa vez em meninos, diagnosticados com TEA, em Taiwan. A ingestão diária de cápsulas contendo 3×10^{10} UFC de PS128 durante 28 dias não mostrou-se capaz de alterar os traços de autismo, porém, os indivíduos do grupo probiótico apresentaram melhora em diversos aspectos, como na ansiedade, hiperatividade, impulso e comportamentos de oposição/desafio (LIU *et al.*, 2019). Ainda, a idade influenciou nos resultados, uma vez que os indivíduos mais jovens, com idades entre 7 e 12 anos experimentaram maior benefício quando comparado às crianças com idade mais avançada, entre 13 e 15 anos, evidenciando a importância do diagnóstico e intervenção precoces. Em suma, sugere-se que o psicobiótico em questão pode ser benéfico para crianças com TEA, mas por se tratar de um transtorno do neurodesenvolvimento com uma ampla gama de sintomas, e com fatores genéticos e ambientais envolvidos na patogênese, faz-se necessária uma intervenção mais longa, com avaliação dos resultados prolongados da colonização intestinal, e também a realização de medições objetivas, como análises bioquímicas, para que haja uma melhor compreensão dos efeitos da sua suplementação no TEA (LIU *et al.*, 2019).

5.3.6 Funções Cognitivas e Perda de Memória

O aumento da expectativa de vida da população traz novas doenças à tona. A demência é, segundo World Health Organization (2022), a sétima principal causa de morte, e uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos no mundo. É uma doença que resulta de condições de saúde que afetam primária ou secundariamente o cérebro, como a doença de Alzheimer (DA) ou acidente vascular cerebral (AVC) (WHO, 2022). A DA é a forma mais comum e chega a representar de 60 a 70% dos casos. Cerca de 55 milhões de pessoas no mundo

sofrem de demência, e estima-se que esse número chegue a 150 milhões em 2050 (WHO, 2022; GBD², 2019). Intervir cedo e adequadamente, prevenindo o declínio cognitivo durante os estágios iniciais (não demenciais) dessas doenças é de extrema importância, visando a qualidade de vida desses pacientes (SAKURAI *et al.*, 2022).

Uma das causas da neuroinflamação associada à patogênese da DA são as citocinas inflamatórias, como a IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF), produzidas tanto no cérebro quanto no sistema nervoso periférico e que demonstraram ser anormalmente elevadas nesses pacientes (GIAU *et al.*, 2018; SAKURAI *et al.*, 2022).

Levando isso em consideração, o estudo de SAKURAI *et al.* (2022) usou a suplementação com *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712, uma cepa com alta atividade indutora de IL-10 em células imunes, considerando a hipótese de que OLL2712 possa atuar contra a neuroinflamação através do eixo microbiota-intestino-cérebro, protegendo contra o declínio cognitivo associado a doenças como a DA. A ingestão diária de 1 sachê contendo 5×10^9 ou mais células de OLL2712 tratadas termicamente, durante 12 semanas, mostrou uma diferença significativa entre os grupos nos domínios de memória composta e visual do teste, um efeito positivo na memória visual, mas não na memória verbal, e parece ter levado ao declínio da taxa de abundância dos gêneros *Lachnoclostridium*, *Monoglobus* e *Oscillibacter*, relatados anteriormente como envolvidos no estado pró-inflamatório do organismo (WANG *et al.*, 2019; SAKURAI *et al.*, 2022). Como mecanismo de ação, o estudo sugere que a redução dos gêneros bacterianos e consequente função de memória melhorada se deve à supressão da inflamação crônica através da indução da produção de IL-10 no sistema imune intestinal por OLL2712, diminuindo a inflamação intestinal e a neuroinflamação por meio do eixo cérebro-intestino (SAKURAI *et al.*, 2022). Porém, o estudo é limitado por uma série de aspectos como o tamanho reduzido da amostra, que não permite visualizar com precisão o efeito de OLL2712 na função de memória geral; a falta de representatividade da amostra, visto que foram selecionados apenas idosos saudáveis, com mais de 65 anos, que viviam na mesma comunidade e no mesmo período, impossibilitando a generalização dos resultados para a população idosa; a falta de quantificação dos metabólitos, como os AGCCs, tão importantes na imunomodulação, dificultando o estudo adequado dos possíveis mecanismos de

ação; e o estudo também não investigou mudanças na composição da microbiota intestinal, analisando apenas uma amostra no final do período de intervenção, inviabilizando o estabelecimento de uma comparação (SAKURAI *et al.*, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disbiose associa-se a distúrbios neurológicos, e está presente nas condições de estresse, ansiedade, depressão, insônia, síndrome de Tourette e TEA, assim como nas doenças neurodegenerativas. De modo geral, a administração de suplementos a base de *L. plantarum* demonstrou agir de maneira benéfica, protegendo a integridade da barreira intestinal e reduzindo a sua permeabilidade, consequentemente diminuindo a inflamação causada por substâncias pró-inflamatórias e portanto aliviando uma série de sintomas das doenças neurológicas. Os achados encontrados nesta revisão sugerem que a microbiota intestinal tem um papel importante na comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, e que o eixo microbiota-intestino-cérebro possui muito potencial a ser explorado nos distúrbios psicológicos.

Os psicobióticos são capazes de, além de trazer benefícios para o ambiente intestinal, sintetizar, ou estimular a síntese, de neurotransmissores, AGCCs, hormônios e citocinas anti-inflamatórias, justificando a sua ação nos transtornos mentais. Os resultados observados com o uso psicobióticos formulados a partir de diferentes cepas de *L. plantarum* incluíram melhora das funções cognitivas; da memória visual; de aspectos como ansiedade, hiperatividade, impulso e comportamentos de oposição/desafio em crianças com TEA; dos parâmetros do TDAH em pacientes com síndrome de Tourette; da qualidade do sono; alívio de sintomas negativos como ansiedade, tensão, constrangimento, confusão, raiva e hostilidade em pessoas estressadas; diminuição dos sintomas depressivos; do nível de fadiga; da excitação cortical; além de normalização do eixo HPA exacerbado e estímulo do crescimento de espécies benéficas de bactérias no intestino em detrimento daquelas associadas ao aumento da inflamação.

Em relação aos mecanismos de ação, foram descritos: a regulação da produção de cortisol no eixo HPA, a supressão da via das quinureninas no metabolismo do triptofano; a atenuação da inflamação crônica; Regulação positiva dos níveis de dopamina e serotonina; produção de AGCCs; diminuição dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas, corticosterona, LPS e de outros dois marcadores inflamatórios, fractalcina solúvel e CD163.

Avanços já estão sendo realizados, e nos últimos anos diversos pesquisadores têm dado destaque aos psicobióticos. No entanto, se fazem necessários ensaios clínicos com amostragens maiores e mais representativas, com períodos de intervenção mais longos, que utilizem análises bioquímicas para determinação de metabólitos, que realizem análises da composição da microbiota intestinal; acompanhamento da dieta; e que busquem se concentrar na elucidação dos mecanismos de ação dos psicobióticos, sua ação e comportamento a médio e longo prazo. Apesar disso, os resultados encontrados nessa revisão apontam para um futuro onde se possa usar os psicobióticos como forma de prevenção e tratamento dos distúrbios psicológicos com o mínimo de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, Hannah *et al.* Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* 299v Reduces Cortisol Levels in Human Saliva during Examination Induced Stress: a randomized, double-blind controlled trial. **International Journal Of Microbiology**, [S.L.], v. 2016, p.1-7, 2016. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8469018>.
- BAMBURY, Aisling *et al.* Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 175, n. 24, p. 4430-4438, 18 jan. 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14127>.
- BANGASSER, Debra A.; VALENTINO, Rita J.. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 303-319, ago. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>.
- BASTIAANSEN, Thomaz F. S. *et al.* Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. **Harvard Review Of Psychiatry**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 26-39, jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/hrp.0000000000000243>.
- BESTE, Christian *et al.* Distinct Brain-Oscillatory Neuroanatomical Architecture of Perception-Action Integration in Adolescents With Tourette Syndrome. **Biological Psychiatry Global Open Science**, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 123-134, ago. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.04.003>.
- CARABOTTI, Marília *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of Gastroenterology**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 203-209, Jun. 2015. PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>.
- CARVALHO, Michelle da Silva e *et al.* METABOLISMO DO TRIPTOFANO EM TRANSTORNOS MENTAIS: um enfoque na esquizofrenia. **Vittale - Revista de Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 44-56, 11 set. 2017. Lepidus Tecnologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/vittalle.v29i2.6550>.
- CASERTANO, Melania; FOGLIANO, Vincenzo; ERCOLINI, Danilo. Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. **Food Research International**, Portici (Na), v. 152, n. 1, p. 1-10, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110892>.
- CHEN, Hui-Mei *et al.* Psychophysiological Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: a preliminary 8-week open trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 3731, 22 out. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13113731>.
- CHENG, Li-Hao; LIU, Yen-Wenn; WU, Chien-Chen; WANG, Sabrina; TSAI, Ying-Chieh. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and

neurodevelopmental disorders. **Journal Of Food And Drug Analysis**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 632-648, jul. 2019. The Journal of Food and Drug Analysis (JFDA), Food and Drug Administration, Taiwan (TFDA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>.

CHUDZIK, Agata *et al.* Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis. **Biomolecules**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 1000, 7 jul. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11071000>.

COURY, Daniel L. *et al.* Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: developing a research agenda. **Pediatrics**, [S.L.], v. 130, n. 2, p. 160-168, 1 nov. 2012. American Academy of Pediatrics (AAP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0900n>.

CRUMEYROLLE-ARIAS, Michèle *et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. **Psychoneuroendocrinology**, [S.L.], v. 42, p. 207-217, abr. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G.. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 701-712, 12 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine; CRYAN, John F.. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 74, n. 10, p. 720-726, nov. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>.

DHALIWAL, J. *et al.* *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice. **Journal Of Applied Microbiology**, [S.L.], v. 125, n. 1, p. 257-269, 8 maio 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jam.13765>.

ERNY, Daniel *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature Neuroscience**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 965-977, 1 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4030>.

FOSTER, Jane A.; RINAMAN, Linda; CRYAN, John F.. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. **Neurobiology Of Stress**, [S.L.], v. 7, p. 124-136, dez. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.

FRANKIENSZTAJN, Linoy Mia; ELLIOTT, Evan; KOREN, Omry. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. **Current Opinion In Neurobiology**, [S.L.], v. 62, p. 76-82, jun. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2019.12.003>.

GAYATHRI, Devaraja; RASHMI, B.s.. Mechanism of development of depression and probiotics as adjuvant therapy for its prevention and management. **Mental Health & Prevention**, [S.L.], v. 5, p. 40-51, mar. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhp.2017.01.003>.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS (Australia). Gbd. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 137-150, fev. 2022. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00395-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00395-3).

GBD 2019² Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Public Health**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 105-125, fev. 2022. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00249-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00249-8).

GIAU, Vo *et al.* Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 1765, 14 nov. 2018. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111765>.

GRENHAM, Sue *et al.* Brain-Gut-Microbe Communication in Health and Disease. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 2, n. 94, p. 1-15, 07 dez. 2011. Frontiers Media SA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.

HILL, Colin *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 506-514, 10 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.

HIRSCHTRITT, Matthew E. *et al.* Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Genetic Relationships of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome. **Jama Psychiatry**, [S.L.], v. 72, n. 4, p. 325, 1 abr. 2015. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2650>.

HO, Yu-Ting *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**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 2820, 17 ago. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082820>.

HOFMANN, Stefan G. *et al.* The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: a review of meta-analyses. **Cognitive Therapy And Research**, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 427-440, 31 jul. 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>.

HOFMANN, Stefan G. *et al.* Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis. **Cognitive Behaviour Therapy**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 265-286, 25 abr. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2017.1304445>.

IHME. Institute For Health Metrics And Evaluation. **GBD 2019**. University of Washington. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.

KALLESTAD, Håvard *et al.* Impact of sleep disturbance on patients in treatment for mental disorders. **Bmc Psychiatry**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-8, 29 out. 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-12-179>.

KIM, Eun Joo *et al.* Stress effects on the hippocampus: a critical review. **Learning & Memory**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 411-416, 18 ago. 2015. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/lm.037291.114>.

KIM, Namhee; YUN, Misun; OH, Young Joon; CHOI, Hak-Jong. Mind-altering with the gut: modulation of the gut-brain axis with probiotics. **Journal Of Microbiology**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 172-182, 28 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4>.

KUO, Po-Hsiu *et al.* Genome-Wide Association Study for Autism Spectrum Disorder in Taiwanese Han Population. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 138695, 23 set. 2015. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138695>.

LEAL, Daniel. **Stress Crónico**: quando as reservas se esgotam. Quando as reservas se esgotam. 2020. Disponível em: <https://danielleal.pt/stress-cronico-quando-as-reservas-se-esgotam>.

LEW, Lee-Ching *et al.* Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 2053-2064, set. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>.

LIU, Yen-Wenn; LIONG, Min-Tze; TSAI, Ying-Chieh. New perspectives of *Lactobacillus plantarum* as a probiotic: the gut-heart-brain axis. **Journal Of Microbiology**, [S.L.], v. 56, n. 9, p. 601-613, 23 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12275-018-8079-2>.

LIU, Yen-Wenn *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 820, 11 abr. 2019. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11040820>.

LIU, Wei-Hsien *et al.* Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 298, p. 202-209, fev. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.046>.

LIU, Yen-Wenn; LIONG, Min-Tze; TSAI, Ying-Chieh. New perspectives of *Lactobacillus plantarum* as a probiotic: the gut-heart-brain axis. *Journal Of Microbiology*, [S.L.], v. 56, n. 9, p. 601-613, 23 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12275-018-8079-2>.

LONG-SMITH, Caitríona *et al.* Microbiota-Gut-Brain Axis: new therapeutic opportunities. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 477-502, 6 jan. 2020. Annual Reviews. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>.

LOZUPONE, Catherine A. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, [S.L.], v. 489, n. 7415, p. 220-230, set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11550>.

MA, Qianquan *et al.* Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-14, 1 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>.

MAES, Michael *et al.* Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 141, n. 1, p. 55-62, dez. 2012. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>.

MCEWEN, Bruce S.. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. **Chronic Stress**, [S.L.], v. 1, p. 247054701769232, fev. 2017. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/2470547017692328>.

MUEHLHOEFER, Andreas *et al.* Fractalkine Is an Epithelial and Endothelial Cell-Derived Chemoattractant for Intraepithelial Lymphocytes in the Small Intestinal Mucosa. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 164, n. 6, p. 3368-3376, 15 mar. 2000. The American Association of Immunologists. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.6.3368>.

OLIGSCHLAEGER, Yvonne *et al.* Inflammatory Bowel Disease: a stressed gut/feeling. **Cells**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 659, 30 jun. 2019. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8070659>.

ÖNNING, Gunilla *et al.* Intake of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 reduces the inflammatory markers soluble fractalkine and CD163 during acute stress: a randomized, double blind, placebo-controlled study. **Physiology & Behavior**, [S.L.], v. 225, p. 113083, out. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113083>.

RAMOS, R. Wix; ARVELO, A. de Abreu; RAMOS, R. Wix; GOMEZ, J. Pastor. Hyperarousal in insomnia. **Sleep Medicine**, [S.L.], v. 14, p. 240-241, dez. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.581>.

REYNOLDS, Amy C. *et al.* Sleepy, circadian disrupted and sick: could intestinal microbiota play an important role in shift worker health?. **Molecular Metabolism**,

[S.L.], v. 6, n. 1, p. 12-13, jan. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.11.004>.

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**, [S.L.], v. 100, p. 213-222, fev. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>.

SAKURAI, Keisuke *et al.* Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: a randomized placebo-controlled trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 20, p. 4300, 14 out. 2022. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14204300>.

SARKAR, Amar *et al.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 39, n. 11, p. 763-781, nov. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>.

SASMITA, Andrew Octavian. Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration. **Reviews In The Neurosciences**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 795-805, mai. 2019. Walter de Gruyter GmbH. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2019-0005>.

SCHOULTZ, Ida; KEITA, Åsa V.. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. **Cells**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 1909, 17 ago. 2020. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9081909>.

SCHULTZ, Michael *et al.* *Lactobacillus plantarum* 299V in the Treatment and Prevention of Spontaneous Colitis in Interleukin-10-Deficient Mice. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 71-80, mar. 2002. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00054725-200203000-00001>.

SEOW, Lee Seng Esmond *et al.* Evaluating DSM-5 Insomnia Disorder and the Treatment of Sleep Problems in a Psychiatric Population. **Journal Of Clinical Sleep Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 02, p. 237-244, 15 fev. 2018. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6942>.

SHARMA, Richa *et al.* Psychobiotics: the next-generation probiotics for the brain. **Current Microbiology**, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 449-463, 4 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-020-02289-5>.

SHATTUCK, Paul T. *et al.* Timing of Identification Among Children With an Autism Spectrum Disorder: findings from a population-based surveillance study. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], v. 48, n. 5, p. 474-483, maio 2009. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e31819b3848>.

SILVA, Cássia Maria da; VERRUCK, Silvani. EIXO INTESTINO-CÉREBRO:: relação entre consumo de psicobióticos e saúde mental. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, Florianópolis, v. 2, n. 6, p. 43-64, jun. 2021.

SILVESTRE, Carina Maria Rôlo Ferreira. O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?. 2015. 54 f. Dissertação (Mestrado) - **Curso de Medicina**, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

STONE, Trevor W.; STOY, Nicholas; DARLINGTON, L. Gail. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 136-143, fev. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2012.09.006>.

VGONTZAS, Alexandros N. *et al.* Sleep, the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 15-36, mar. 2002. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529\(01\)00005-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(01)00005-6).

WANG, Zhishun *et al.* The Neural Circuits That Generate Tics in Tourette's Syndrome. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 168, n. 12, p. 1326-1337, dez. 2011. American Psychiatric Association Publishing. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.09111692>.

WANG, Lifeng *et al.* Effect of oral consumption of probiotic *Lactobacillus plantarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages. **Nutrition**, [S.L.], v. 30, n. 7-8, p. 776-783, jul. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.018>.

WANG, Chunsai *et al.* *Saccharomyces boulardii* alleviates ulcerative colitis carcinogenesis in mice by reducing TNF- α and IL-6 levels and functions and by rebalancing intestinal microbiota. **Bmc Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 1, 6 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-019-1610-8>.

WATANABE, Takumi *et al.* Effect of Oral Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* SNK12 on Temporary Stress in Adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 15, p. 8936, 22 jul. 2022. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19158936>.

WESTFALL, Susan *et al.* Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.L.], v. 74, n. 20, p. 3769-3787, 22 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>.

(WHO), World Health Organization. **Depression**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

(WHO), World Health Organization. **Dementia**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

WU, Chang-Chun *et al.* Randomized Controlled Trial of Probiotic PS128 in Children with Tourette Syndrome. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 3698, 21 out. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13113698>.