

Psicobióticos e suas influências nos tratamentos de depressão e ansiedade

Psychobiotics And their influences in the treatment of depression and anxiety

GEOVANE DE ARRUDA BARBOSA¹ | JOSÉ MANOEL WANDERLEY DUARTE NETO² [LATTES]

CORRESPONDÊNCIA PARA:

Geovaneawa@gmail.com

¹Centro Universitário da Vitória de Santo Antão – UNIVISA; Discente do curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas

²Centro Universitário da Vitória de Santo Antão – UNIVISA; Docente do curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas

RESUMO

A administração de probióticos e prebióticos com efeitos psicológicos benéficos passou a caracterizar o termo “Psicobiótico”. A utilização de Psicobióticos em tratamentos de depressão e ansiedade tem ganhando grande visibilidade. Sendo assim, este estudo tem por objetivo descrever o estado-da-arte sobre as relações entre a microbiota intestinal e a saúde mental em humanos, com foco nas influências dos psicobióticos no tratamento da depressão e ansiedade. Para a elaboração deste estudo, foi utilizada a metodologia de revisão descritiva da literatura científica. Com o aumento da incidência de doenças mentais como a ansiedade e a depressão, o aumento dos estudos para o tratamento de tais doenças também foi intensificado. O intestino está diretamente ligado ao sistema nervoso através do eixo intestino-cérebro, sendo assim, a microbiota intestinal tem um papel fundamental nos transtornos de humor. Dessa forma, os benefícios que os probióticos apresentam vão além da prevenção e tratamento de disfunções intestinais ou do sistema imunológico, os probióticos, tem-se demonstrado, influenciam positivamente nos transtornos mentais como a depressão e ansiedade. Através do levantamento de novos artigos sobre o tema, foi possível concluir que os psicobióticos vêm se mostrando uma boa alternativa ou auxílio no tratamento convencional da depressão e ansiedade, contribuindo também para a saúde do cérebro em geral. Porém, ainda são necessárias pesquisas clínicas mais complexas para desvendar a fundo todos os benefícios e os processos por trás desses.

Palavras-chave: Probióticos, eixo-intestino-cérebro, neuropatias, transtornos psicológicos.

ABSTRACT

The administration of probiotics and prebiotics with beneficial psychological effects has come to characterize the term "psychobiotics". The use of psychobiotics in the treatment of depression and anxiety has gained great visibility. Therefore, this study aims to describe the state-of-the-art on the relationship between the intestinal microbiota and mental health in humans, focusing on the influences of psychobiotics in the treatment of depression and anxiety. For drafting such a study, the methodology of descriptive review of the scientific literature was used. With the growing incidence of mental illnesses, such as anxiety and depression, the increase in studies on treatment of these illnesses has been also intensified. The intestine is directly connected to the nervous system through the gut-brain axis, so the gut microbiota plays a key role in mood disorders. Thus, the benefits that probiotics brings goes beyond the prevention and treatment of intestinal or immune system disorders. Probiotics have been shown to positively influence mental disorders, such as depression and anxiety. Through the survey of new articles on the subject, it was possible to conclude that psychobiotics have been shown to be a good alternative or aid in the conventional treatment of depression and anxiety, also contributing to brain health in general. However more complex clinical research is still needed to fully unravel all the benefits and processes behind it.

Keywords: Probiotics, axis-gut-brain, neuropathies, psychological disorders.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, depressão e ansiedade aumentaram entre a população mundial. De acordo com a OMS, depressão e ansiedade são definidas como “transtornos depressivos caracterizados por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, sono perturbado ou apetite, sensação de cansaço e pouca concentração” e “transtornos de ansiedade referem-se a um grupo de transtornos mentais caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo”, respectivamente (OMS, 2017).

Em vista que a ansiedade e depressão são doenças de caráter neurológico, estudos iniciais de interação entre o trato gastrointestinal e o cérebro estavam principalmente relacionados à função digestória, o eixo microbiota-intestino-cérebro é composto pelo sistema nervoso central (SNC), pelo sistema nervoso entérico e pelo sistema digestório. Há uma alta correlação entre sintomas mentais relacionados à depressão e ansiedade essas correlações forneceram um estímulo para estudar a importância do eixo intestino-cérebro. (KIM E SHIN, 2018).

Em paralelo, a microbiota intestinal tem sido alvo de vários estudos, devido ao seu envolvimento em diversas funções do organismo humano, tornando-se uma área de grande interesse a nível preventivo e terapêutico (BOEM & AMEDEI, 2019). Nos últimos anos já se somam evidências suficientes sobre a relação entre o desenvolvimento e a função nervosa, apontando que a microbiota intestinal desempenha um papel importante nesse cenário, devido à possibilidade de influenciar as condições neuropsiquiátricas. Essas evidências foram apoiadas por estudos laboratoriais envolvendo ensaios in vivo, em camundongos, e ensaios clínicos observacionais em humanos com condições neurológicas e distúrbios de saúde mental associados a um desequilíbrio na composição e diversidade da microbiota intestinal (MACQUEEN, et al., 2017).

Nesse cenário, os probióticos surgem como alternativas promissoras. Eles conferem benefícios à saúde dos hospedeiros, quando consumidos em quantidade adequada, já os prebióticos permitem mudanças específicas na microbiota intestinal. Os simbióticos, porém, contêm tanto probióticos como prebióticos, ambos conferem benefícios à saúde. Atualmente o Brasil possui um dos maiores mercados de probióticos do mundo, possuindo uma estimativa de crescimento de

cerca de 11% até o ano de 2022, além disso, estima-se que o mercado global de probióticos cresça para US \$ 64 bilhões até 2022 (WGO, 2017; PRONUTRITION, 2019).

Tal mercado tem aumentando por conta das bactérias e fungos probióticos, que criam um ambiente intestinal saudável através do equilíbrio da microbiota, como também modulam as reações do sistema imunológicas. Dessa forma, a ingestão de probióticos pode restaurar a composição da microbiota intestinal para um estado mais favorável ao desenvolvimento e colonização de microrganismos benéficos (CHUNG et al., 2018; ZWICKEY et al., 2018).

Assim, o presente artigo tem por objetivo esclarecer, através de uma revisão de literatura, os efeitos da microbiota intestinal no tratamento de transtornos de depressão e ansiedade, bem como descrever as relações entre essa microbiota e a saúde mental em humanos.

METODOLOGIA

A pesquisa se caracteriza como uma revisão da literatura, de natureza qualitativa e de caráter exploratória. A primeira etapa consistiu no estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos e na busca na literatura, para a realização da pesquisa foram utilizados um total de 12 artigos científicos elaborados entre o período de 2017 a 2020 provenientes das seguintes bases de dados: Scopus, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Google Acadêmico e PubMed. Para a revisão utilizou-se preferencialmente ensaios clínicos e meta-análises, as quais foram elaboradas nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a pesquisa nas bases de dados, foram utilizados os seguintes descritores e suas respectivas traduções: “Probióticos”, “Eixo-Intestino-Cérebro”, “Enteroneural”, “Transtornos psicológicos”.

A estratégia de busca ocorreu da seguinte forma: pesquisa por descritores, seleção do período de publicação e dos idiomas, leitura completa de títulos e resumos, selecionando aqueles que abordaram o tema e que atenderam aos objetivos do estudo, e excluindo os que não atenderam aos mesmos critérios.

A segunda etapa constou da avaliação dos estudos completos através de leitura analítica, permitindo a seleção dos dados chave para alcançar o objetivo deste estudo. Por fim, a terceira etapa correspondeu à

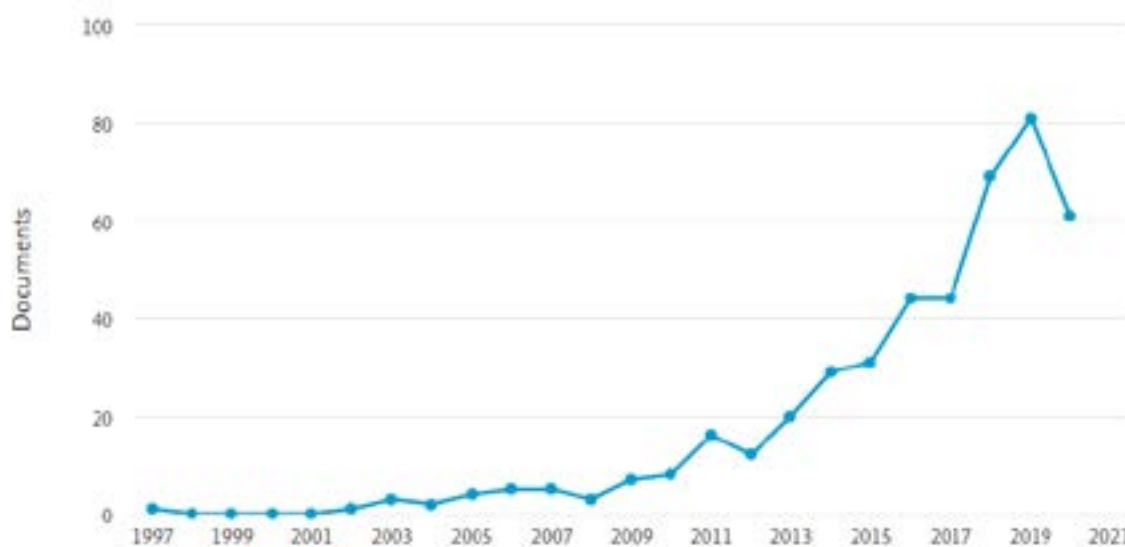
compilação, comparação e apresentação dos estudos, permitindo a construção de conclusões acerca principais resultados evidenciados na análise selecionados.

humor, que já ganhou o interesse dos pesquisadores (FENG, et al., 2018; CEPEDA et al., 2017).

Essa rede de comunicação é bidirecional e ocorre via sistema nervoso autônomo, sistema nervoso entérico, sistema neuroendócrino e sistema imunológico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 1. Relação de publicações a respeito do tema na base de dados Scopus.



A figura 1 demonstra o número de publicações acerca do tema na base de dados Scopus entre 1997 e 2020. É possível perceber que houve um crescente aumento nas publicações a respeito do uso de psicobióticos no tratamento de ansiedade e depressão, de modo que partindo de 2011, o qual foi um ano que obteve apenas 16 publicações sobre o tema, iniciou-se um crescimento acelerado, chegando a 2019 com 81 publicações sobre o tema. Isso mostra que apesar de ser um tema relativamente novo e pouco abordado, a publicação de estudos a respeito, está crescendo de maneira acentuada.

A MICROBIOTA E O SISTEMA NERVOSO

Entre as novas técnicas de terapia de distúrbios psicológicos como a depressão e a ansiedade, o controle sobre a microbiota intestinal e da saúde intestinal tem se tornado uma alternativa cada vez mais popular. Especificamente, a interação bidirecional do microbioma com o sistema nervoso por meio do eixo intestino-cérebro e seu papel nos transtornos de

Esses avanços vincularam distúrbios psiquiátricos do sistema nervoso central, a alterações no microbioma gastrointestinal, tornando-o um alvo potencial para novos tratamentos antidepressivos. Isso é ainda confirmado pela alta taxa de comorbidade entre transtornos psiquiátricos e transtornos gastrointestinais (KELLY et al., 2017; HUANG et al., 2017).

Mangiola et al. (2017) observaram que o microbioma é um ecossistema microbiano complexo contendo cerca de 100 trilhões de microrganismos, que sinergicamente funcionam para estabelecer o revestimento intestinal e auxiliam na sua manutenção. É influenciado por vários fatores, incluindo genética, idade, sexo, dieta e o estresse.

Existem evidências de que o estresse psicológico pode aumentar a permeabilidade do revestimento gastrointestinal e, inversamente, crescente evidências de que o microbioma pode influenciar e modular o comportamento emocional (MISRA E MOHANTY, 2019; SIVAMARUTHI et al., 2019).

Feng, et al. (2018) concluíram que a microbiota intestinal pode modular a saúde do indivíduo, através de várias vias. A primeira via de comunicação entre o microbioma intestinal e o cérebro é por meio da imunorregulação. A microbiota interage com as células imunológicas e o sistema linfático para afetar a produção de citocinas, inflamação e resposta imunológica.

O segundo método de interação é através do nervo vago, que conecta o cérebro a todo o trato gastrointestinal. Os neurônios sensoriais são expostos à microbiota intestinal e essas interações regulam a liberação de hormônios intestinais, afetando a motilidade intestinal. Além disso, metabólitos produzidos por componentes da dieta e interações de bactérias sinalizam, através do nervo vago, e afeta diretamente a função cerebral, sono, resposta ao estresse e a liberação de hormônios (BREIT et al., 2018; VITELLIO et al., 2020).

O terceiro meio de comunicação é a via neuroendócrina, visto que o intestino abriga vários tipos de células enteroendócrinas e é o maior órgão endócrino do corpo. As interações metabólicas hospedeiro-microbianas podem regular a síntese e disponibilidade de neurotransmissores (FENG, et al., 2018).

Dessa forma, entende-se que como a microbiota intestinal influencia diretamente no sistema nervoso de várias formas diferentes, a regulação desta pode modular o comportamento do sistema nervoso, sendo assim, por meio desta conexão a microbiota possui um papel muito importante na regulação do sistema nervoso.

TRANSTORNOS DE HUMOR

Embora o mecanismo exato ainda não esteja elucidado, já é comprovada a ligação entre o intestino e os transtornos do humor. Fatores psicossociais, como qualidade de vida ou bem-estar, são fortemente influenciados pela função intestinal e há uma forte correlação entre fatores psicossociais e distúrbios gastrointestinais (MISRA E MOHANTY, 2019).

Além disso, o estresse crônico pode predizer resultados clínicos e piorar a gravidade dos sintomas em pacientes com Síndrome do Cólon Irritável. Estresse elevado, ansiedade e depressão estão ligados à disbiose intestinal e os transtornos do humor são relativamente altos em pacientes com distúrbios intestinais funcionais (LIU et al., 2019; CEPEDA et al., 2017).

Os distúrbios intestinais funcionais, bem como a Síndrome da Fadiga Crônica estão frequentemente ligados ao estresse, depressão e ansiedade devido a interações entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC) (SHI et al., 2017; MAROTTA et al., 2019).

Smith et al. (2019) concluíram que a relação entre distúrbios intestinais funcionais e transtornos do humor pode ser explicada pela influência da microbiota intestinal e seus metabólitos. Melhor compreender a interação desses distúrbios pode auxiliar no tratamento e na concepção acerca dos distúrbios intestinais funcionais e, o mais importante, dos distúrbios do humor em relação ao microbioma.

INFLUÊNCIA DOS PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Os probióticos são entidades transitórias que colonizam o trato gastrointestinal, influenciam várias vias metabólicas e estão disponíveis, como suplemento, na forma de comprimido ou pó. Está bem estabelecido que os probióticos tenham efeitos terapêuticos em muitos distúrbios gastrointestinais, entretanto, com o melhor entendimento sobre o funcionamento do eixo intestino-cérebro, foi descoberto que seus efeitos terapêuticos se estendem além do intestino e no sistema nervoso central (NAIR et al., 2017).

A administração de probióticos e prebióticos, como psicobióticos, para o tratamento da depressão e ansiedade foi comentada pela primeira vez por Logan e Katzman em 2005, enquanto que o uso de bactérias ácido lácticas para tratar sintomas melancólicos relacionados à constipação em pacientes hospitalares foi investigado em 1910 (LOGAN E KATZMAN, 2005; PHILLIPS, 1910).

Com base nas pesquisas mais recentes, os psicobióticos são definidos como microrganismos vivos que, se ingeridos em quantidades adequadas, podem afetar positivamente o cérebro e beneficiar pessoas que sofrem de estresse crônico, mau humor ou sinais de ansiedade e depressão. Antes dessa definição, os psicobióticos eram usados como alternativa de tratamento, apenas em pacientes com transtornos psiquiátricos que não optaram pelo uso de tratamentos sintéticos (AHMADI et al., 2017; ANSARI, 2020).

Existem três formas de ação dos probióticos na saúde mental: A primeira forma se refere à capacidade dos probióticos de secretar neurotransmissores,

como ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina, catecolaminas e acetilcolina no intestino, de modo que tal capacidade afeta o comportamento do cérebro. Estudos indicaram que uma parte considerável de substâncias químicas cerebrais, como a serotonina, GABA, dopamina e acetilcolina são produzidas nos intestinos pela microbiota intestinal (EVRENSEL E CEYLAN, 2017; WEI-HSIEN et al., 2017).

A segunda maneira dos psicobióticos contribuem contra o estresse, é alterando a ação das glândulas adrenais. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) se torna disfuncional em situações de estresse crônico. Quando o corpo enfrenta uma situação anormal e estressante, a produção de cortisol e outros hormônios relacionados ao estresse começam após o distúrbio do eixo HPA (SHI et al., 2017). Dessa forma os psicobióticos agindo diretamente nas glândulas adrenais, conseguem diminuir os efeitos do estresse no indivíduo.

A terceira abordagem dos psicobióticos é por meio de suas ações anti-inflamatórias. Quando ocorre uma inflamação, os transmissores inflamatórios se elevam por todo o corpo e cérebro, e podem interferir na depressão e outros transtornos cognitivos e de humor. Os psicobióticos podem ter seus efeitos no cérebro, reduzindo a inflamação ou protegendo contra infecções (ABHARI E HOSSEINI, 2018; CEPEDA et al., 2017; TRAN et al., 2019).

Uma questão importante sobre o uso de probióticos em transtornos mentais é a dosagem e o tipo de probiótico. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os probióticos mais descritos no que diz respeito à saúde mental. Wei-Hsien et al. (2017) concluíram que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* na dieta pode reduzir a ansiedade em humanos por meio do deslocamento da expressão dos receptores GABA. Já o *Lactobacillus plantarum* pode causar mudanças positivas nos comportamentos emocionais e reduzir significativamente os comportamentos semelhantes à ansiedade por meio do aumento de dopamina e serotonina, redução dos níveis de hormônio do estresse e redução da inflamação. Já Greener (2018) afirma que o *Bifidobacterium longum* e o *Lactobacillus helveticus* podem reduzir o cortisol e aliviar o sofrimento psicológico (incluindo obsessões, compulsões, paranoia, ansiedade) por meio da redução do cortisol.

Em um estudo realizado por Steenberg, et al. (2017), foi constatado que apenas 2g diárias de um

probiótico de múltiplas cepas, foi bastante efetivo para a reação cognitiva geral, mais especificamente, a intervenção probiótica reduziu os pensamentos agressivos em resposta à tristeza. Já no estudo de Lorenzo-Zúñiga et al., (2018), foram feitos testes com o *Lactobacillus plantarum*, esses testes consistiram na ingestão do psicobiótico por dois grupos: um grupo que tomou uma dose alta (1-3 x 10¹⁰ UFC/cápsula) e outro grupo que tomou uma dose baixa (3-6 x 10⁹ UFC/cápsula) diariamente e em ambos os grupos, após 6 semanas de tratamento, a diferença foi evidente em doses altas e baixas de bactérias, e a melhoria na qualidade de vida foi devido principalmente à melhoria no domínio do estado mental e associado a uma melhora na ansiedade

Na tabela 1, é possível observar outros estudos relacionados com o efeito dos psicobióticos no tratamento de depressão e ansiedade.

De fato, os psicobióticos produzem diversos efeitos positivos no sistema cognitivo, auxiliando na diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade. Porém muitas pesquisas realizadas em humanos, ainda são elementares possuindo várias limitações, como número amostral, adesão ao estudo, controle ambiental, idade e composição corporal, sendo assim, entende-se que devido a tantas limitações, é necessário um número maior de estudos mais robustos para se obter conclusões mais precisas a respeito de tais fatores (WEI-HSIEN et al., 2017; STEENBERGN, et al., 2017; LORENZO-ZUÑIGA et al., 2018).

CONCLUSÃO

Os psicobióticos, e os suplementos alimentares que contêm psicobióticos estão ganhando popularidade, conseqüentemente, o surgimento de antidepressivos na forma de psicobióticos é um movimento promissor. Não há dúvida de que a aplicação de probióticos para a saúde humana se expandirá em um grau maior com o progresso significativo da pesquisa atual.

Porém, apesar desses animadores dados pré-clínicos, ainda existem muitas barreiras na preferência ou escolha de probióticos como agentes alternativos no tratamento de transtornos mentais. Pesquisas adicionais com foco na tensão, dosagem, duração do tratamento e natureza do transtorno mental devem ser realizadas para determinar a eficácia dos probióticos para melhorar a saúde mental.

Tabela 1: Estudos clínicos do efeito dos psicobióticos no tratamento de depressão e ansiedade.

Autor / ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados
Akkasheh, G. et al. (2017).	Estudo randomizado, duplo-cego.	40 participantes, de 20 a 55 anos.	Possíveis efeitos positivos da suplementação de um probiótico contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^9 CFU/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2×10^9 CFU/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC/g), nos sintomas de depressão e marcadores bioquímicos. Estes pacientes possuíam TDM.	Pacientes que receberam suplementação de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> tiveram efeitos benéficos no escore do método BDI.
Hadi, A. et al. (2019)	Estudo randomizado, duplo cego.	60 participantes com sobrepeso ou obesidade do Hospital Shahid Sadoughi em Isfahan no Irã.	Avaliar a resposta clínica e metabólica com a suplementação de simbiótico em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Simbiótico: 500mg de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC / g cada) mais 0,8 g de inulina, durante 8 semanas.	Os pacientes suplementados com o simbiótico resultaram em uma melhora significativa no estresse, ansiedade e depressão, outros resultados mostraram níveis reduzidos e significativos no TG, CT, LDL-C e peso corporal.

Pinto-Sanchez, M. I. et al. (2017).	Estudo randomizado, duplo-cego.	44 participantes adultos com SII e também sintomas com diarreias e fezes mistas.	Efeitos do probiótico Bifidobacterium longum NCC3001 em pacientes diagnosticados com SII que apresentam sintomas de ansiedade leve ou moderada e/ou depressão, em um período de 10 semanas.	Na semana 6, diminuição nos escores de depressão, mas não reduziu sintomas ansiosos, e, ao fim da 10ª semana, apresentaram pontuações nos questionários de depressão reduzidos em comparação ao grupo placebo.
Kim, CS. et al. (2020)	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego.	63 idosos saudáveis com mais de 65 anos.	Efeitos do Bifidobacterium bifidum BGN4 e Bifidobacterium longum BORI (dose= 1×10^9 UFC/d) na cognição e saúde mental de idosos em tratamento com duração de 12 semanas, com um período de 2 semanas antecedentes ao estudo sem o uso de suplementos alimentares, incluindo probióticos.	O grupo controle apresentou melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse comparado ao grupo placebo. Redução das bactérias Eubacterium, Allisonella, Clostridiales e Prevotellaceae, que estão relacionadas à inflamação. Observou-se também aumento do BDNF sérico.
Smith, A. et al. (2017)	Estudo randomizado, duplo-cego.	47 participantes de 19 a 30 anos	Observar os efeitos agudos da inulina enriquecida em oligofrutose (5g) durante um período de 4 horas em duas fases com o intervalo de 2 semanas. O grupo placebo consumiu maltodextrina.	Os participantes ficaram mais felizes no dia em que consumiram inulina. Entretanto, não ocorreu efeito relevante do grupo inulina em relação ao grupo controle nos níveis de pontuação de humor.

BDI: escala de depressão de beck;

TG: triglicerídeos;

CT: colesterol total; LDL-

C: lipoproteína de baixa densidade e colesterol;

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro;

TDM: transtorno depressivo maior;

SII: síndrome do intestino irritável.

REFERÊNCIAS

- ABHARI, K.; HOSSEINI, H. Psychobiotics: Tratamento de última geração para transtornos mentais. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2018.
- AHMADI, S. H.; JAMILIAN, M.; KARAMALI, M.; TAJABADI-EBRAHIMI, M.; JAFARI, P. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Human Fertility*, 2017.
- AKKASHEH, G. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Nutrition*, 2016.
- ANSARI, Fereshteh et al. The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: a review on depression, anxiety, Alzheimer, and autism spectrum disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2020.
- BOEM, F.; AMEDEI, A. Healthy axis : Towards an integrated view of the gutbrain health. *World Journal of Gastroenterology*, 2019.
- BREIT, S.; KUPFERBERG, A.; ROGLER, G.; HASLER, G. Nervo vago como modulador do eixo cérebro-intestino em doenças psiquiátricas e inflamatórias. *Front Psychiatry*, 2018.
- CEPEDA, M. Soledad; KATZ, Eva G.; BLACKETER, Clair. Microbiome-gut-brain axis: probiotics and their association with depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2017.
- CHUNG, H. J.; SIM, J. H.; MIN, T. S.; CHOI, H. K. Abordagens metabólicas e lipídicas na Ciência dos Probióticos: Uma Revisão. *Journal of Medicinal Food*, 2018.
- EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. O eixo intestino-cérebro: o elo perdido na depressão. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2017.
- FENG, Q.; CHEN, W. D.; WANG, Y. D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Frontiers in Microbiology*, 2018.
- GREENER, Mark. Psychobiotics: bacterial hope for depression?. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2018.
- HADI, A. et al. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019.
- HUANG, Ruixue et al. Efficacy of probiotics on anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatry*, 2017.
- KELLY, J. et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 2017.
- KIM, CS. et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals of Gerontology*, 2020.
- LIU, Richard T.; WALSH, Rachel FL;. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019.
- LOGAN, A. C.; KATZMAN, M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses*, 2017.
- LORENZO-ZÚÑIGA, et al. a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2017.
- MACQUEEN, G; SURETTE, M.; MOAYYEDI, P. A microbiota intestinal e as doenças psiquiátricas. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2017.
- MANGIOLA, F.; IANIRO, G.; FRANCESCHI, F.; Microbiota intestinal no autismo e transtornos do humor. *World Journal of Gastroenterology*, 2017.
- MAROTTA, Angela et al. Effects of probiotics on cognitive reactivity, mood, and sleep quality. *Frontiers in psychiatry*, 2019.
- MISRA, Snigdha; MOHANTY, Debapriya. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2019.
- NAIR, M. Surendran; AMALARADJOU, M. A.; VENKITANARAYANAN, K. Antivirulence properties of probiotics in combating microbial pathogenesis. In: *Advances in applied microbiology*. Academic Press, 2017.
- PHILLIPS, J. G. P. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *The Journal of mental science*, 1910.
- PINTO-SANCHEZ, M.I. et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2017.

PRONUTRITION. Mercado brasileiro de probióticos é o que mais cresce no mundo. 2019. Disponível em: <<https://pronutrition.com.br/mercado-brasileiro-de-probioticos-e-o-que-mais-cresce-no-mundo/>>. Acesso em 28 set 2020.

SHI, Lye Huey et al. Beneficial properties of probiotics. *Tropical life sciences research*, 2017.

SIVAMARUTHI, Bhagavathi Sundaram et al. Probiotics in human mental health and diseases-A mini-review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2019.

SMITH, A. et al. An Investigation of the Acute Effects of Oligofructose-Enriched Inulin on Subjective Wellbeing, Mood and Cognitive Performance. *Nutrients*, 2017.

SMITH, Kristen S. et al. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 2019.

STEENBERGEN, L. et al. randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, behavior and immunity*, 2017.

TRAN, Nhan et al. 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.

VITELLIO, Paola et al. Probiotics in Psychosocial Stress and Anxiety. A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 2020.

WEI-HSIEN; et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behavioural Brain Research*, 2017.

WGO. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia WGO; 2017

World Health Organization. Depressão e outros transtornos mentais comuns. Genebra: OMS;

2017. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/group-interpersonal-therapy-for-depression>> Acesso em 15 set 2020.

YOUNG-KUM, KIM; CHEOLMIN, SHIN. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Patho-physiological Mechanisms and Novel Treatments, 2018.

ZWICKEY, et al Modulação nutricional da microbiota intestinal: oportunidades futuras para a prevenção e tratamento de doenças neuroimunes e neuroinflamatórias. *Revista de Bioquímica Nutricional*, 2017.