

CAPÍTULO 20

PSICOBÍÓTICOS: TERAPÊUTICA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ASSOCIADAS AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Cristiane Pereira Rodrigues da Silva
Letícia Rafaella Florêncio Daltro
Sabrinna de Almeida Silva
Beatriz Santiago Guerra

RESUMO

Introdução: Os transtornos neuróticos mais prevalentes na população são os de ansiedade e depressão, essas doenças são as responsáveis pelas principais causas de incapacidade no mundo, afetando a capacidade de um indivíduo de funcionar e viver. A disponibilidade de medicamentos psicotrópicos essenciais a preços acessíveis é limitada, especialmente em países de baixa renda, além de que os tratamentos psicológicos e farmacológicos dos serviços de tratamentos são considerados ausentes ou subdesenvolvidos, com base nisso essa revisão integrativa apresenta um novo recurso terapêutico para o tratamento dos sinais de ansiedade e depressão, através da ligação entre o trato intestinal, os microrganismos que nele residem e o sistema nervoso central. **Objetivo:** Tendo como objetivo compreender a relação desse eixo e a contribuição do uso dos probióticos nesses sintomas depressivos. **Metodologia:** Foi realizada uma análise de dados nos sistemas nacionais e internacionais de saúde da OMS e OPAS. Além disso, na busca de uma literatura especializada foram selecionados 32 artigos das bases de dados da Science direct, Pubmed e Scielo, afim de elucidar as manifestações dos distúrbios psicológicos e explanar testes realizados em modelos de animais com probióticos que evidenciassem a ligação da microbiota com o intestino. **Resultados:** A saúde mental é essencial para uma pessoa em seu desenvolvimento socioeconômico e humanitário, existem mecanismos no qual a microbiota pode modular o comportamento e a construção da função cerebral, através do sistema imunológico, endócrino e neurológico, assim como o cérebro pode modular a microbiota através da permeabilidade intestinal. Estudos pré-clínicos evidenciaram que as bactérias intestinais influenciam na ansiedade e artigos pontuaram a importância do transplante fecal de indivíduos saudáveis para indivíduos com TDM que de forma explícita apresentaram resultados positivos no tratamento de ansiedade e depressão. **Conclusão:** Probióticos originaram os psicobióticos e se mostram eficazes na modulação do sistema regulatório, demonstrando a importância de uma microbiota saudável e de uma barreira intestinal conservada para a saúde mental e o bom funcionamento do cérebro.

PALAVRAS CHAVES: Psicobióticos. Eixo Cérebro-Intestino. Microbiota Intestinal.

1. INTRODUÇÃO

No último relatório de saúde mental realizado pela organização mundial de saúde em 2022 mostrou que a pandemia do COVID-19 criou uma crise global na saúde mental, prejudicando mentalmente milhões de pessoas, mostrando um aumento de 25% de casos na população durante o primeiro ano de pandemia, os transtornos de ansiedade são mais prevalentes em idades mais precoces, se tornando comum entre pessoas de 50 a 69 anos, sendo o transtorno depressivos prevalentes em adultos do que todos os outros. A América tem o segundo maior número de prevalência de desordens mentais com 15,6% (WORD MENTAL HEATH DAY, 2022), segundo a OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) 1 a cada 4 pessoas nas Américas sofrem de doenças mentais (OPAS, 2022).

A disponibilidade de medicamentos psicotrópicos essenciais, que são substâncias psicoativas que agem diretamente no sistema nervoso (SNC) como ansiolíticos, antidepressivos, estabilizadores de humor, antipsicóticos a preços acessíveis é limitada, especialmente em países de baixa renda, mesmo existindo tratamentos psicológicos e farmacológicos, os serviços de tratamento e apoio são considerados ausentes ou subdesenvolvidos, 71% das pessoas com psicose não recebem serviços de saúde adequados, pessoas com problemas mentais graves morrem 10 a 20 anos mais cedo que a população em geral; ampliar o tratamento para depressão e ansiedade fornece uma relação de custo e benefício de 5 para 1, investir na saúde mental pode reduzir muito o sofrimento e melhorar a qualidade de vida da população (OMS, 2022).

Há relatos em estudos com animais que provam que a microbiota intestinal interage com o sistema nervoso entérico e sistema nervoso central através de ligações neuro imunes, neuro endócrinas e humorais, trazendo evidências de que algumas bactérias são capazes de produzir e fornecer neurotransmissores como a serotonina e ácido- aminobutírico que trazem sensação de “felicidade”. Esse conhecimento sobre a microbiota intestinal iniciou o interesse no uso de bactérias comensais em probióticos inovadores a saúde humana, desenvolvendo assim uma nova droga que tem um mecanismo de amenização dessas doenças (ADVANCES IN PROBIOTICS - CHAPTER 4, 2021).

Segundo o zoólogo e microbiologista Lya Llich com uma definição que a ingestão de microrganismos vivos tem um efeito positivo na microbiota intestinal e assim melhora a saúde e longevidade humana, foi proposto o conceito de probióticos, o termo que é utilizado a mais de 100 anos foi derivado das palavras gregas “pro” (para) e “bios” (vida), que foram descritos pela primeira vez em 1953 por Kollath, onde mais tarde Fuller observou que a ingestão de alimentos fermentados traz benefícios a saúde humana, desde essa descoberta estudos confirmam os impactos positivos dos probióticos a saúde (ADVANCES IN PROBIOTICS - CHAPTER 02, 2021). Hoje a definição atual pela FAOS (Fundo de Apoio às Organizações Sociais) e OMS (Organização Mundial de Saúde) é de que “microrganismos vivos, quando consumidos em quantidades adequadas, confere um efeito a saúde do hospedeiro” (ADVANCES IN PROBIOTICS, CHAPTER 01- 2021). Através disso Ted Dinan definiu pela primeira vez os psicobióticos como seres vivos, que após a ingestão de uma quantidade suficiente proporcionaria um benefício de bem estar aos doentes com distúrbios psicológicos (GUT MICROBIOTA AS PSYCHOBIOPTICS- CHAPTER 13, 2021). Assim a expressão

“psicobióticos” atribuiu esta nova classe de probióticos com aplicações mais extensivas na medicação mental (ADVANCES IN PROBIOTICS -CHAPTER 4, 2021).

Existe um progresso de conhecimentos sobre prováveis efeitos benéficos de inúmeras cepas probióticas que quando prescritas modulam e restauram o microbiota gastrointestinal (PARMENIDES ORTIZ *et al.*, 2018). Essa modulação através da colonização bacteriana do intestino pode influenciar profundamente a homeostase do hospedeiro e diferentes estados de doenças, sendo fundamental para o amadurecimento e desenvolvimento do sistema nervoso entérico e central, como mostraram ensaios em animais germ-free onde a falta desta colonização se associa a mudanças na expressão de neurotransmissores em ambos os sistemas. Após a colonização dos animais, as anomalias são restauradas (SOUZA; MIRANDA; TELHADO, 2021).

2. METODOLOGIA

Baseado em uma pesquisa integrativa, formando toda estrutura do estudo, que foi a definição da temática, estruturação organizacional das bases de dados, metodologia de exclusão e inclusão de artigos e sua organização.

A atual revisão integrativa se norteou a partir da questão de: “como psicobióticos poderiam ajudar no processo de tratamento de problemas psicológicos como ansiedade e depressão?”; neste contexto, obteve-se por início o entendimento sobre o que é a ansiedade e a depressão, o que são os psicobióticos, e como a microbiota interage com o Sistema Nervoso Central.

As buscas dos artigos foram seguidos por termos específicos a temática por Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “PSICOBÍÓTICOS”, “EIXO CÉREBRO-INTESTINO”, “MICROBIOTA INTESTINAL”, fazendo busca no idioma português e inglês, as informações foram extraídas das bases de dados: Scientific Electronic Library Online(SciELO), (Science Direct), Web of Science, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine/PubMed).

Duas fases diferentes foram especificadas para a escolha dos estudos, como a leitura do título palavras chaves, resumo e a leitura completa dos artigos previamente selecionados na etapa. O preceito utilizado para a inclusão foram artigos em português, espanhol e inglês, que apresentaram estudos em seres humanos, e em animais com texto completo, para que se possa ter uma maior compreensão.

Foram pesquisados um total de 48 artigos entre os anos de 2018 a 2022, com assuntos da referida pesquisa, como mostra o gráfico das bases de dados e suas respectivas quantidades sendo 15 do (MedLine/PubMed),18(SciELO) e 15(Science Direct)

3. REFERENCIAL TEÓRICO

No primeiro ano pandêmico dados mostrados pela OMS (Organização Mundial de Saúde) revelaram um aumento de 25% de casos de depressão e ansiedade na população causados pelo isolamento. Antes desse levantamento realizado pela OPA (Organização Pan-Americana da Saúde) estimava-se que mais de 300 milhões de pessoas sofriam com a depressão por ser um transtorno comum em todo o mundo (OPAS,2022). De acordo com o relatório mundial de saúde da OMS (Organização Mundial de Saúde) realizado em 2022, a saúde mental é essencial para uma pessoa em seu desenvolvimento socioeconômico e comunitário. (RELATÓRIO MUNDIAL DE SAÚDE MENTAL TRANSFORMANDO A SAÚDE MENTAL PARA TODOS, 2022.).

Em 1683 um dos primeiros microscopistas e microbiologista Anton van Leeuwenhoek usando uma invenção criada por ele conhecida como microscópio foi o primeiro a visualizar micróbios, em 1861 Louis Pasteur bacteriologista francês descobriu bactérias intestinais anaeróbicas, no ano de 1908 Ilya Metchnikov cientista ucraniano propôs que bactérias de ácido láctico proporcionavam benéficos a saúde, posteriormente o termo microbioma foi utilizado pela primeira vez por Joshua Lederberg, um biólogo americano (SEBASTIÁN; SÁNCHEZ, 2018). A microbiota é o conjunto de microrganismos vivos que habitam um ecossistema, esse nicho ecológico é uma das áreas do intestino humano mais povoada, sendo mais numerosa que o número de células do corpo humano (CHÁVEZ, 2013). O ser humano abriga e existe simultaneamente com a microbiota intestinal, um conjunto complexo que se estabelece na porção mais distal do intestino (CHARNECA; GUERREIRO, 2021).

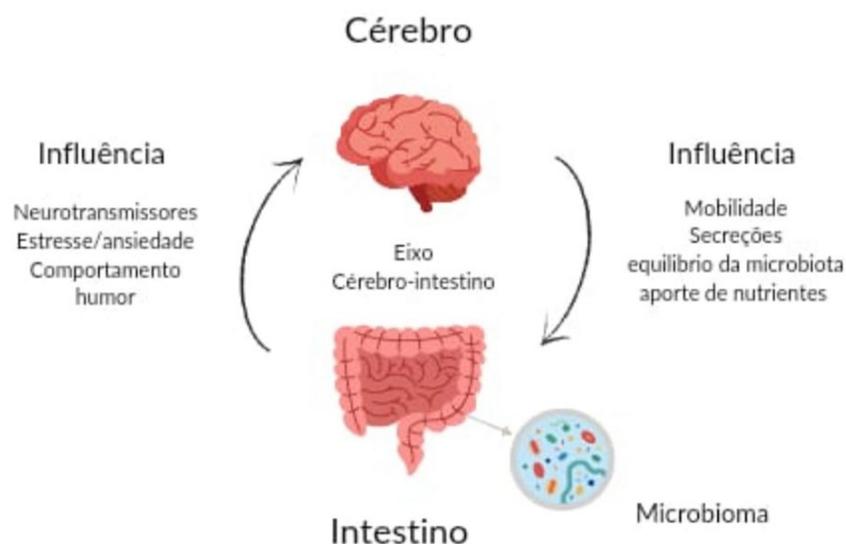
Os microrganismos do corpo humano presente pertencem a diversos conjuntos, fungos, bactérias, vírus, que estão presente no trato gastrointestinal, especialmente as bactérias realizam um papel importante dentro do corpo, no metabolismo e imunidade do indivíduo (BOARDMAN *et al.*, 2022). O seu desenvolvimento começa ao nascer, sendo sua fase inicial crucial, neonatos nascidos no parto normal tem a microbiota inicial similar a vagina da mãe, no tempo em que bebês nascidos por cesárea tem o microbioma semelhante a pele e o ambiente, a microbiota de crianças que foram amamentadas contém micro-organismos bem mais benéficos em relação a crianças que receberam na sua nutrição leite de fórmula (SANZ *et al.*, 2021). O

microbioma pode ser moldado pelo estilo de vida, envelhecimento, genética do hospedeiro e até a geografia (CENDES *et al.*, 2021).

Hipócrates, o pai da medicina foi um médico grego que dizia que as doenças começavam no intestino, para ele as bactérias intestinais faziam o trabalho sujo na proteção do organismo do indivíduo (OLIVEIRA, 2021). Revisões sugerem que a microbiota está relacionada com doenças do sistema nervoso central, visto que identificações foram realizadas ao perceber que as bactérias intestinais podem influenciar no sistema nervoso, através de alteração na atividade do eixo hipotálamo (HPA), estímulos ao nervo vago, secreções de ácido graxo, afetando a barreira hemato encefálica (BHA), ou através da capacidade da microbiota de modular os neurotransmissores através do filo do hospedeiro (STRANDWITZ, 2018).

Existem mecanismos no qual a microbiota pode modular o comportamento e a construção da função cerebral, através do sistema imunológico, endócrino e neurológico, assim como também o cérebro é capaz de modular a microbiota através da permeabilidade intestinal, motilidade e secreção gastrointestinal (CHARNECA; GUERREIRO, 2021). Essa ligação bidirecional entre o cérebro e intestino é chamada de eixo-microbiota-cérebro-intestino (CENDES *et al.*, 2021).

Figura 1: Vias de comunicação da microbiota intestinal para o cérebro.



Fonte: Autoria própria (2022).

Até recentemente acreditava-se que o controle absoluto sobre todos os órgãos de um indivíduo era feito sobre o cérebro, através de estudos, hoje sabe-se que o intestino tem a mesma relevância sobre o ser humano, sendo considerado como o segundo cérebro, com função

neuronal semelhante à do primeiro cérebro em nível bioquímico e celular, sendo o cérebro incapaz de realizar atividades sem o segundo. No intestino duas camadas de músculo revestem a sua parede, onde se localiza mais de cem milhões de neurônios, dos quais suas estruturas são as mesmas dos neurônios do cérebro, que compartilham a função de liberar neurotransmissores importantes, trazendo à tona a similaridade entre o primeiro e segundo cérebro. Os dois cérebros possuem a mesma origem, o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico partem do mesmo pedaço de tecido conhecido como crista neural, esse fato tornou mais evidente a ligação que a microbiota exerce sobre o eixo bidirecional (ROWLANDS, 2017).

A microbiota tem sido estudada por diversos cientistas nos últimos anos, e sua contribuição tem sido vista de forma importante para o indivíduo (WEBER *et al.*, 2020). Alguns estudos experimentais de fato identificam que alterações nesse ecossistema e os processos crônicos subsequentes podem influenciar no surgimento de transtornos de humor, como doenças psiquiátricas (TORTORELLA *et al.*, 2022).

Em ensaios pré-clínicos a microbiota fecal de pacientes diagnosticados com distúrbios neuropsiquiátricos quando transplantadas para animais sem microbiota apresentava características comportamentais e fisiológicas desses distúrbios (CENDES, *et al.*, 2022). Em um estudo realizado por Kurokawa *et al.* evidenciaram que pacientes com síndrome do intestino irritável e outras doenças que acometem o trato gastrointestinal apresentavam comodidades de ansiedade e depressão, e ao receber transplante fecal de pacientes saudáveis, houve atenuação desses sintomas (SOUZEDO; BIZARRO; PEREIRA, 2020).

O termo “psicobióticos” é definido como um novo grupo de probióticos que aconselham uso potencial no tratamento de doenças psiquiátricas (GAZERANI, 2019). Sendo assim, os psicobióticos são compostos de probióticos em porcentagem adequada de bactérias benéficas e que são aproveitados pela microbiota intestinal, convertidos em substâncias boas com ação ansiolítica e antidepressiva (CHANG *et al.*, 2022).

O intestino engloba uma microbiota abundante e variada que possui em média 1.000 a 5.000 espécies, dessas 99% são filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactéria* e *Proteobactéria*, compreendendo mais de 100 trilhões de células microbianas que permanecem colonizando o intestino grosso e o delgado. Trilhões de microrganismos se demonstraram nas últimas décadas como reguladores do eixo- cérebro-intestino; estudos em animais sadios mostraram que a ausência de microrganismos o afeta a atividade cerebral por via do eixo- cérebro-intestino (GENEROSO *et al.*, 2021).

Os psicobióticos beneficiam pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas. Como um grupo de probióticos, estas bactérias são capazes de gerar substâncias neuroativas, como ácido gama-aminobutírico e serotonina, que agem na linha intestino/cérebro. A avaliação pré-clínica em roedores aconselha que certos psicobióticos tenham atividades antidepressivas ou ansiolíticas. Os resultados podem ser mediados pelo nervo vago, medula espinhal ou sistemas neuroendócrinos.

Há evidências emergentes de benefícios na redução dos sintomas de depressão e síndrome da fadiga crônica. Esses benefícios podem estar relacionados à ação anti-inflamatória de algumas cepas, com efeito, psicobiótico e a capacidade de diminuir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (PIMENTA, 2019). Essa definição é adequada para o desenvolvimento de produtos comercialmente direcionados contendo microrganismos vivos destinados ao uso específico em casos de doenças psiquiátricas (KRINGS *et al.*, 2020).

4. DISCUSSÃO

Um estudo pré-clínico realizado por Sudo *et al.* (2020) induziu o desequilíbrio da microbiota intestinal de camundongos com o uso de antibióticos, através desse estudo pesquisadores revelaram que as bactérias intestinais influenciavam na ansiedade, memória, aprendizado, inteligência e atenção. Esse estudo levou a compreensão de que os microrganismos tinham a capacidade de gerar neurotransmissores e substâncias moduladoras, além de modular o eixo hipotálamo, explicando assim o porquê de pacientes estarem com distúrbios psicológicos associados a problemas gastrointestinais.

Um artigo de revisão produzido por Rhys Collyer *et al.* (2020) pontou o transplante da microbiota fecal como opção de tratamento para a depressão, o transplante da microbiota fecal é um procedimento que envolve a transferência das fezes de indivíduo saudável para o seu receptor, nessa revisão camundongos receberam o transplante da microbiota fecal de indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) e de forma explícita apresentaram características de transtorno depressivo quando comparados com ratos de microbiota saudável, uma vez que começaram a apresentar paralisação no tempo dos testes de natação e força e redução da proporção de gastos em testes de campo aberto.

Já outro cientista de nome Takada (2020) analisou com sua equipe efeitos da bactéria *Lactobacillus casei* que crescem naturalmente no corpo humano, muito comum em laticínios, alimentos e bebidas fermentadas. O teste foi feito em estudantes de medicina saudáveis, onde um grupo recebeu placebo e o outro probióticos. Nesse teste ocorreu alterações de aumento de

estresse em ambos, entretanto os cientistas identificaram que os indivíduos que ingeriram *Lactobacillus casei* Shirota YIT 9029 reduziram o aumento de cortisol diminuindo assim sintomas físicos relacionados ao estresse.

Ainda em um estudo realizado no Irã por Akkasheh e companheiros (2020) com duração de 8 semanas, os pacientes foram divididos em 2 grupos sendo 1 grupo a tomar apenas placebo e outro grupo a ingerir cápsulas de probióticos de 3 cepas liofilizadas de *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Bifidum* e *Lactobacillus Casei*. Nesse teste evidenciaram que pacientes que receberam as cápsulas reduziram de forma significativa a depressão quando comparado com os pacientes que receberam placebo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Probióticos específicos, chamados psicobióticos, apoiam a homeostase intestinal levando à simbiose, melhoram o estado inflamatório e melhoram a resposta ao estresse físico e psicológico. Os psicobióticos beneficiam pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas e são eficazes no tratamento de transtornos de ansiedade.

A importância de uma microbiota saudável e de uma barreira intestinal conservada para a saúde mental e para o bom funcionamento do cérebro é, portanto, precisa para cuidar da complicada microbiota intestinal e da permeabilidade intestinal, recomenda-se reduzir o estresse e o uso indiscriminado de antibióticos, mas além de consumir uma dieta nutricional, balanceada, rica em fibras e pobre em gorduras saturadas e carboidratos refinados.

Conclui-se então que ao consumir fibra promove o crescimento de bactérias benéficas e inibe o crescimento de bactérias nocivas, alterando assim o equilíbrio entre saúde e doença. Em resumo, existe uma relação entre nutrição, microbiota intestinal e cérebro, e essa relação envolve secreções hormonais que afetam a saúde do hospedeiro, até mesmo a saúde mental. Os psicobióticos mostraram-se eficazes na modulação do sistema regulatório. As cepas de *Lactobacillus* derivadas do microbioma humano suprimem potentemente as citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral humano. Estudos apontam a presença de um gene regulador, que modula a expressão de um agrupamento de genes conhecido por mediar a imunorregulação de probióticos no nível transcricional.

A resposta exagerada ao estresse HPA em camundongos GF foi revertida pela reconstituição com *Bifidobacterium infantis*. Essas descobertas podem apontar o caminho para novas estratégias para controlar a expressão gênica em probióticos por meio de

intervenções dietéticas ou manipulação do microbioma. No entanto, mais estudos em humanos são necessários para verificar cepas adequadas e quantidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, P. M.; BARBOSA, E. R.; **O Eixo Cérebro-Intestinal em Doenças Neurológicas. Revista Internacional de Ciências Cardiovasculares**, ago. 2020. Páginas 528-534 Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ijcs/a/qkyyzLH3HS9QLbMvYN9V85N/?lang=en>> Acessado em: fev.2022.

CHAKRABORTY, T. *et al.* **Capítulo 13 - Psicobióticos: Uma nova abordagem para o tratamento de distúrbios do neurodesenvolvimento. Avanços em probióticos**, set.2021. Páginas 203-216. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229095000137>>. Acesso em: abr. 2022.

CHANG, L.; WEI, Y.; HASHIMOTO, K.; **Eixo Cérebro-Intestino-Microbiota na depressão: uma visão histórica e direções futuras. Boletim de Pesquisa do Cérebro**. maio2022. v. 182, Páginas 44–56. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923022000375>> Acessado em: jan. 2022.

DOMINGO, S. J. J.; SÁNCHEZ, S. C. **Da flora intestinal ao microbioma. Revista Espanhola de Enfermidades Digestivas: Órgão Oficial da Sociedade Espanhola de Patologia Digestiva**. jan. 2018, v. 110, n. 1, páginas 51–56, Disponível em: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lang=p>Acessado em: fev.2022.

FIJAN, S.; TER HAAR, J. A.; VARGA, L. Capítulo 1: **Microrganismos probióticos e seu benefício para a saúde humana. Avanços em probióticos**, Páginas 3-22, set. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229095000010>>. Acesso em: abr.2022.

GAZERANI, P. **Probióticos para a doença de Parkinson. International Journal of Molecular Sciences**, ago.2019. v. 20, n. 17, p. 4121 Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450864/>>Acessado em: abri.2022.

GENEROSO, J. S. *et al.* **O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro nos distúrbios neuropsiquiátricos. Revista Brasileira de Psiquiatria**, jul. 2020. Páginas 293-302 Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/vcVptJTbDB4M4CdsCTTLGFj/?lang=en>> Acessado em: fev.2022

GUERREIRO, C. S.; CHARNECA, S. **Saúde mental em perspectiva – o papel da nutrição e da microbiota intestinal. Lei da Nutrição Portuguesa, Acta Portuguesa de Nutrição**. fev.2021, páginas: 58-62, disponível em: <

http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2183-59852021000400058&lang=pt
> Acessado em: abr.2022

HASSAN, I.; GANI, A.; UL ASHRAF, Z. **Capítulo 3 - Sistema gastrointestinal simulado para avaliar as propriedades probióticas modificadas para encapsulamento de probióticos e sua sobrevivência sob sistema gastrointestinal simulado. Avanços em probióticos**, set.2021. Páginas 37-44. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229095000034>>. Acessado em: abr. 2022.

KRINGS, A. *et al.* **Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. Comprehensive Psychiatry**, [s.l.], v. 100, p 152173, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359726/>> Acessado em: fev.2022

KUMARI, M.; KOKKILIGADDA, A. **Capítulo 4 - Probióticos de próxima geração. Avanços em probióticos**, set.2021. Páginas 45-79. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229095000046>>. Acesso em: abr.2022.

MEJÍA-GRANADOS, D. M. *et al.* **O Microbioma intestinal nas doenças neuropsiquiátricas, Arquivos de Neuropsiquiatria**. mar.2022. Páginas 192–207. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/anp/a/d3zYKFvSZnzPBSrLMKfK6JB/> > Acessado em: jan.2022.

OMS, **Organização Mundial De Saúde. Relatório mundial de saúde mental, transformando a saúde mental para todos 2022**. Disponível em: < <https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2022-oms-destaca-necessidade-urgente-transformar-saude-mental-e-atencao> > Acessado em: jul.2022

OPAS, **Organização Pan Americana De Saúde. Depressão, 2022**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>> Acessado em: fev.2022

PARMENIDES, G. O. *et al.* **Probióticos, adjuvantes em tratamento médico. Medicina interna de México**. ago.2018, v. 34, n. 4, páginas: 574–581. Disponível em: <<https://medicinainterna.org.mx/article/probioticos-coadyuvantes-en-el-tratamiento-medico/>> Acessado em: mar.2022

PIMENTA, T. **Teste de depressão, ansiedade e estresse: DASS-21 revela que 86% dos respondentes têm algum transtorno mental. Vittude Blog**. 5 ago. 2019. Disponível em: < <https://www.vittude.com/blog/teste-de-depressao/> . > Acesso em: nov. 2022.

SOUZEDO, F. B.; BIZARRO, L.; PEREIRA, A. P. A. de. **O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados comprobióticos. Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, dez.2020. Páginas 269–276. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?lang=pt>>. Acessado em: jan.2022.

STRANDWITZ, P. **Modulação de neurotransmissores pela microbiota intestinal. Pesquisa do cérebro**, ago.2018, páginas: 128–133, disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777957/> > acesso em: abr.2022.