

ATUALIZAÇÃO SOBRE O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

UPDATE ON THE PROBIOTICS USE IN NEUROLOGICAL DISEASES TREATMENT

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Mateus Marcos Cavalcante¹
Iara Leão Luna de Souza²

Resumo

A microbiota do sistema digestório pode ter relação com o surgimento de diferentes doenças do sistema nervoso. Diante disto, surgiu a hipótese segundo a qual seria viável tratar pacientes portadores dessas doenças com probióticos. O objetivo deste artigo é informar à comunidade científica sobre o uso de microrganismos no tratamento de doenças neurológicas, ao listar características dos probióticos e demonstrar seu uso na terapêutica dessas doenças para avaliar sua eficiência. A partir de pesquisas em bases de dados on-line (PubMed, LILACS, Scielo e *Science direct*) em português e inglês, selecionaram-se 17 estudos, e a maioria constatou efeitos benéficos dos probióticos no tratamento de algumas doenças neurológicas. Entretanto, ainda é muito cedo para afirmar que se pode utilizar probióticos na terapia, adjunta ou isoladamente, visto que os efeitos observados não são suficientemente significativos para justificar o uso.

Palavras-chave: probióticos; Alzheimer; Parkinson; depressão; ansiedade.

Abstract

The digestive's system microbiota can be related to different nervous system diseases. Therefore, the hypothesis that it would be feasible to treat patients with these diseases with probiotics has arisen. This article objective is to inform the scientific community about microorganisms' use in neurological diseases' treatment, by listing probiotics characteristics and demonstrating their use in these diseases' treatment to evaluate their efficiency. From searches in online databases (PubMed, LILACS, Scielo and Science direct) in Portuguese and English, 17 studies were selected, and most found beneficial effects of probiotics in some neurological diseases' treatment. However, it is still too early to say that probiotics can be used in therapy, adjunctively or alone, since the effects observed are not significant enough to justify their use.

Keywords: probiotics; Alzheimer; Parkinson; depression; anxiety.

Resumen

La microbiota del sistema digestivo puede tener relación con el surgimiento de diferentes enfermedades del sistema nervioso. Frente a eso, surge la hipótesis según la cual sería viable tratar a pacientes portadores de esas enfermedades con probiótico. El objetivo de este artículo es informar a la comunidad científica sobre el uso de microorganismos en el tratamiento de enfermedades neurológicas, presentando características de los probióticos y demostrando su uso en la terapia de esas enfermedades para evaluar su eficiencia. A partir de investigaciones en bases de datos online (PubMed, LILACS, Scielo y *Science direct*), en portugués e inglés, se seleccionaron 17 estudios; la mayoría constató efectos benéficos de los probióticos en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas. Sin embargo, aún es temprano para afirmar que se pueden utilizar probióticos en la terapia, en forma conjunta o solos, visto que los efectos observados no son suficientemente significativos para justificar su uso.

Palabras-clave: probióticos; Alzheimer; Parkinson; depresión; ansiedad.

¹ E-mail: mateusmc10@yahoo.com.br.

² E-mail: iaraluna@uerr.edu.br.

1 Introdução

Existem cerca de 100 trilhões de bactérias em um organismo humano adulto, 80% no intestino, dez vezes mais numerosas que o total de células do corpo humano (WANG; WANG, 2016). Portanto, a microbiota presente no sistema digestório promove inúmeras vantagens para o organismo, destacando-se a proteção contra patógenos, a nutrição, o metabolismo e a contribuição para o funcionamento do sistema imune (NISHIDA *et al.*, 2018). Em adultos, a microbiota é relativamente equilibrada em quantidade e diversidade, e alterações nesses fatores são relacionadas com o desenvolvimento de múltiplas doenças (SHARON *et al.*, 2016).

Até meados dos anos 2000, a microbiota intestinal raramente era relacionada com doenças neurológicas, exceto microrganismos patogênicos que atravessavam a barreira hematoencefálica (WANG; WANG, 2016). Entretanto, publicações recentes demonstram que a microbiota intestinal pode estar associada ao surgimento de algumas doenças no sistema nervoso, como depressão (SHARON *et al.*, 2016), doença de Parkinson (MA *et al.*, 2019), Alzheimer (AKBARI *et al.*, 2016) e ansiedade (REIS; ILARDI; PUNT, 2018).

Paralelamente a esses avanços, os probióticos passaram a ser estudados para manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal. Os probióticos são definidos como microrganismos vivos benéficos à saúde quando administrados em quantidades ideais (SAAD, 2006). Com isso em vista, a utilização dos probióticos pode favorecer a redução de agentes patogênicos presentes no trato gastrointestinal (TGI), a redução do desconforto abdominal, e, mais especificamente, a comunicação entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso, visto que os microrganismos presentes no intestino são capazes de produzir e, conseqüentemente, enviar substâncias neuroativas, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (HUANG; WANG; HU, 2016).

Estudos demonstram efeitos psicotrópicos dos probióticos, e isto sugere a possibilidade do uso desses probióticos para prevenção e/ou tratamento de doenças como a ansiedade (REIS; ILARDI; PUNT, 2018). Adicionalmente, outro estudo revela que pacientes portadores de alzheimer apresentaram melhora cognitiva após ingerirem probióticos (AKBARI *et al.*, 2016). Ademais, pesquisas mostram, por meio de análises da microbiota fecal e pela administração de bactérias por ratos, o potencial dos probióticos no tratamento da depressão (HUANG; WANG; HU, 2016). Outrossim, um estudo demonstra o potencial do uso dos probióticos na terapêutica da doença de Parkinson (FANG, 2019).

Diante dessas considerações, este estudo é relevante devido à elevada incidência de doenças neurológicas, sobretudo, na população brasileira, em que 86% tem algum transtorno

psicológico (PIMENTA, 2019). Vale ressaltar que a população brasileira tem pouco acesso a medicamentos no setor público, principalmente devido à indisponibilidade em farmácias e à impossibilidade de pagamento (BOING *et al.*, 2013). Portanto, o uso de probióticos, se comprovada sua eficácia, pode ser uma alternativa viável no tratamento de doenças do sistema nervoso.

O objetivo deste artigo é informar à comunidade científica sobre o uso de microrganismos no tratamento de doenças neurológicas, ao listar características dos probióticos e demonstrar seu uso na terapêutica dessas doenças para avaliar sua eficiência.

2 Metodologia

Este estudo envolve revisão integrativa da literatura, caracterizada pela síntese de pesquisas experimentais e não experimentais, cujo propósito é proporcionar um panorama sólido e fundamental para estudos posteriores mais significativos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Para tanto, recorreu-se aos seguintes sites de consulta: PubMed, LILACS, Scielo e *Science direct*.

Como critérios de inclusão, escolheram-se artigos nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados a partir de 2016, que constaram na primeira página de busca, disponibilizados de forma gratuita, e que abordavam o uso de probióticos no tratamento de doenças neurológicas (depressão, ansiedade, Alzheimer ou Parkinson). Como critério de exclusão, não foram incorporados a esta revisão artigos publicados antes de 2016, bem como os que necessitam da assinatura de um periódico para visualização. Após leitura dos artigos encontrados, 17 deles selecionados para revisão.

3 Resultados e discussão

Segundo os critérios de inclusão, encontraram-se 17 artigos, cinco relacionados ao Alzheimer, sete à depressão, um à ansiedade, e quatro relacionados à Parkinson. Ademais, seis desses artigos foram encontrados na plataforma on-line *ScienceDirect*, dez na *PubMed*, um na *LILACS*, e nenhum na plataforma *Scielo*.

3.1 Eixo intestino-cérebro

Segundo Ma *et al.* (2019, p. 3), “O eixo intestino-cérebro é um termo usado para definir a relação entre a microbiota e sua interação com o cérebro, resultando em mudanças no status

do sistema nervoso central”. Nesse contexto, o intestino se comunica com o cérebro de diversas formas, sejam humorais, neurais ou inflamatórias. Com isso em vista, um estudo realizado pelos japoneses revelou que ratos *germ-free* colocados em um tubo estreito por uma hora apresentavam níveis mais altos de hormônios do estresse, liberados pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, quando comparados com ratos controle. Em seguida, constatou-se que os ratos *germ-free* mantinham níveis do hormônio do estresse próximos do normal ao serem tratados com a *Bifidobacterium infantis*, revelando, pela primeira vez, a relação da microbiota intestinal com o estresse (MORAES *et al.*, 2019).

Em 2013, o *National Institute of Mental Health* (NIMH) desenvolveu um projeto para descobrir o funcionamento do eixo intestino-cérebro, com o fito de criar formas terapêuticas contra doenças mentais (WANG; WANG, 2016). Adicionalmente, um estudo demonstrou as formas como o intestino e o cérebro se comunicam. O sistema imune, por exemplo, depende da microbiota intestinal, visto que as bactérias filamentosas segmentadas têm capacidade de restaurar a funcionalidade de células B e T do intestino. Isto é possível devido, sobretudo, à interação das bactérias com receptores *Toll-Like* das células do hospedeiro. Além disso, as bactérias intestinais produzem neurotransmissores como dopamina, serotonina (5-HT), ácido gama-aminobutírico, ácidos graxos de cadeia curta, entre outros, que exercem influência no cérebro. Ademais, o estresse pode alterar a permeabilidade da barreira mucosa intestinal, permitindo que fatores inflamatórios periféricos entrem na circulação sanguínea, alterem a permeabilidade da barreira hematoencefálica e atuem diretamente no cérebro (WANG; WANG, 2016).

Outrossim, outro estudo traz a importância da serotonina no eixo intestino-cérebro. Segundo tal pesquisa, a serotonina é um neurotransmissor de substancial relevância devido sua função neurogênica e participação na divisão, migração e maturação celulares, além do papel fundamental no humor e no comportamento. Ainda segundo esse estudo, a serotonina é produzida, em sua maioria, pelas células enterocromafins no epitélio intestinal, em menor parte no sistema nervoso entérico, e algumas bactérias intestinais, como as formadoras de esporos, conseguem modular a produção de serotonina (KHLEVNER; PARK; MARGOLIS, 2018).

3.2 Os probióticos

O termo “probiótico” deriva do latim e significa “para a vida” (MACHADO, 2020). Os probióticos são utilizados para benefício da humanidade desde a antiguidade, nas civilizações grega e romana, que sabiam inúmeras formas de fermentar o leite, e na civilização egípcia, que

utilizava leite de búfalo (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017). No entanto, somente no século XX, mais especificamente em 1917, que uma cepa de *Escherichia coli* foi isolada e utilizada no tratamento de pacientes portadores de shigelse (SU, 2016). Em 1930, um cientista japonês isolou e cultivou uma cepa de *Lactobacillus* capaz de sobreviver durante o trajeto do intestino, o *Lactobacillus casei*, utilizado ainda hoje comercialmente como Yakult® (MACHADO, 2020).

Os probióticos mais comumente utilizados são *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* e *Bifidobacterium*. As bactérias são ingeridas oralmente, passam pelo estômago e alcançam o intestino, onde irão se fixar e promover a inibição do crescimento de microrganismos patogênicos. Dessa forma, as bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* produzem ácidos láctico e acético que reduzem o pH intestinal, impedindo o crescimento de outras bactérias patogênicas (SU, 2016). Outrossim, algumas bactérias como a *Lactobacillus plantarum*, a *Lactobacillus reuteri*, a *Bifidobacterium adolescentis* e a *Bifidobacterium pseudocatenulatum* são produtoras naturais de vitaminas do complexo B (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017).

Além disso, os probióticos possuem inúmeros outros benefícios à saúde, como o tratamento de alergias alimentares, cáries e candidoses, além de promover melhora da digestão, potencializar a absorção de vitaminas e minerais, e estimular a geração de ácidos orgânicos e aminoácidos. Constatou-se também que alguns produtos metabólicos dos probióticos possuem efeitos antibióticos, anticancerígenos e imunossupressores (MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017). Adicionalmente, um estudo demonstra que o uso dos probióticos se mostra promissor para prevenção e tratamento de indivíduos com diarreia associada a antibióticos (KIM *et al.*, 2019).

3.3 Uso dos probióticos em doenças neurológicas

3.3.1 Depressão e ansiedade

O transtorno depressivo maior é considerado um dos mais prejudiciais e frequentes problemas psicológicos da modernidade no mundo inteiro, caracterizado por disfunções emocionais, cognitivas, comportamentais, motivacionais ou interpessoal (KRINGS *et al.*, 2020). A ansiedade, de acordo com Castillo *et al.* (2000, p. 1), “[...] é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho”.

Em relação à depressão, estudos constataram uma possível forma de tratamento com base em probióticos, os chamados psicobióticos, definidos como organismos vivos que promovem benefícios à saúde de pacientes psiquiátricos quando ingeridos adequadamente.

Nesse cenário, em 2005, dois pesquisadores concluíram, pela primeira vez, que os probióticos podem atuar sistemicamente em citocinas inflamatórias e em áreas do cérebro responsáveis pelo comportamento, funcionando como terapia adjuvante contra depressão (MORAES *et al.*, 2019).

Em 2017, um estudo pioneiro revela que pacientes tratados com *Bifidobacterium longum* apresentaram melhora dos sintomas da depressão utilizando o *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), em comparação com pacientes que ingeriram placebo (HERMAN, 2019). Ainda em 2017, outro estudo, com 18,94 mil indivíduos, dos quais 14,11% consumiram probióticos, demonstrou que estes últimos foram menos propensos a desenvolverem depressão (CEPEDA; KATZ; BLACKETER, 2017).

Ademais, uma pesquisa sugere que o uso de *Lactobacillus* pode ser alternativa terapêutica para o antidepressivo Citalopram[®], visto que o probiótico tem menos efeitos colaterais. Nessa pesquisa, administraram-se o probiótico e o Citalopram[®] em ratos, e constatou-se que os ratos que ingeriram *Lactobacillus* apresentaram menores concentrações de quinurenina, metabólito relacionado à depressão, no cérebro (ABDRABOU; OSMAN; ABOUBAKR, 2018). Além disso, outro estudo feito com adultos coreanos demonstra que o consumo de probióticos está relacionado à diminuição da prevalência e da severidade dos casos de depressão. Nesse estudo, observou-se nos indivíduos que consumiram mais alimentos fermentáveis (alguns vegetais e leite) menos risco de desenvolver depressão (KIM; SHIN, 2019).

Outrossim, um artigo revela que mulheres que consumiram probiótico apresentaram diminuição dos sintomas da depressão ou da ansiedade pós-parto. Tal estudo envolveu 764 mulheres e o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (SLYKERMAN *et al.*, 2017).

Entretanto, um estudo pioneiro recente, com 84 estudantes, mostrou que o uso terapêutico de um probiótico não é eficaz contra depressão ou ansiedade. Nesse estudo, utilizou-se a bactéria *B. longum*, administrada por uma semana, além de questionários para detectar a depressão antes e depois da ingestão do probiótico. Dessa forma, os resultados estatísticos mostraram que o efeito terapêutico do probiótico não foi significativo em jovens adultos (SIEGEL; CONKLIN, 2020).

Em relação à ansiedade, uma revisão concluiu que, embora probióticos tenham efeito ansiolítico em ratos, as evidências ainda não são suficientes para respaldar o uso no tratamento da ansiedade em humanos. Porém, o *Lactobacillus rhamnosus* se apresenta como potencial candidato a futuros estudos clínicos (REIS; ILARDI; PUNT, 2018).

3.3.2 Doença de Alzheimer

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2020, [n.p.]), a doença de Alzheimer (DA) é definida como “[...] um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária.”.

Em face disso, um estudo mostra a relação da microbiota intestinal com a patogênese da DA. De acordo com esse estudo, bactérias intestinais, como a *E. coli*, em sua forma terciária, produzem amiloides semelhantes aos neuronais no cérebro. Isto acarretaria resposta imune contra os amiloides neuronais, causando neuroinflamação (KOWALSKI; MULAK, 2019). Com essa relação em vista, estudos sugerem que o uso de probióticos para manter o equilíbrio da microbiota intestinal pode ser uma alternativa terapêutica contra a DA (BOSTANCIKLIOGLU, 2019).

Em outra pesquisa, com portadoras da DA, administraram-se *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* durante 12 semanas em 60 pessoas. Para avaliação, utilizaram-se o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e biomarcadores de estresse oxidativo, de inflamação e de perfil metabólico. Dessa maneira, constatou-se que os pacientes que ingeriram os probióticos tiveram efeitos positivos do *score* MMSE, sugerindo que o aprofundamento dos estudos dos probióticos pode abrir possibilidade de tratamento alternativo à DA (AKBARI *et al.*, 2016).

Um estudo recente demonstrou, pela primeira vez, que o controle do metabolismo da glicose na DA com probióticos gera resultados positivos no tratamento da DA como um todo. Segundo o artigo, a administração do probiótico SLAB51 — que contém *Streptococcus*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* — em ratos, promove melhora do metabolismo da glicose prejudicado, por meio do combate a resistência à insulina, restaurando a expressão de GLUTs e diminuindo a fosforilação de metabólitos reguladores. Com isso, observou-se que o tratamento com SLAB51 promoveu diminuição da formação de produtos finais de glicação avançada, substâncias envolvidas na agregação e acumulação de beta-amiloides, fundamentais na gênese da DA (BONFILI *et al.*, 2020). Ademais, outro estudo tem resultado semelhante, mostrando que os marcadores de resistência à insulina diminuíram após ingestão de probióticos (AZM *et al.*, 2017).

Entretanto, outro estudo aponta o efeito terapêutico significativo de probióticos contra a DA. Nesse artigo, utilizaram-se *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* durante 28 dias em 20 pacientes portadores da DA, e constatou-se não haver melhora da cognição. Entretanto, o estudo foi limitado por não haver grupo controle e pela quantidade reduzida de pacientes submetidos (LEBLHUBER *et al.*, 2018).

3.3.3 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é conceituada como distúrbio neuromotor caracterizado por tremores, rigidez, bradicinesia e anormalidades na postura. Recentemente, observou-se que a disbiose intestinal está relacionada com a gênese dessa doença, por isso, estuda-se o uso de probióticos para tratá-la (DUTTA *et al.*, 2019).

Dessa forma, verificou-se ser relevante avaliar uma abordagem nutricional da DP, sugerindo que os probióticos podem se tornar uma forma de tratamento, devido ao fato da DP estar ligada a disbiose intestinal (UYAR; YILDIRAN, 2019). Além disso, observou-se a eficácia do uso de probióticos contra DP (LANGE *et al.*, 2019). Soma-se a isso revisão segundo a qual o uso de probióticos na DP tem potencial terapêutico. No entanto, limitações, como falta de dados acerca de combinações de cepas, tornam necessários mais estudos para constatar se probióticos são eficientes no tratamento da DP (GAZERANI, 2019).

Por fim, um estudo afirma que, pelo fato dos ligantes dos receptores *Toll-Like* (TLR) derivados de probióticos conseguirem estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, os probióticos podem ser uma boa estratégia de tratamento contra a DP, visto que a disbiose provoca aumento da permeabilidade da barreira intestinal, e permite que substâncias que provocam neuroinflamação cheguem ao cérebro, causando danos ao sistema nervoso central (CAPUTI; GIRON, 2018).

4 Conclusão

O uso dos probióticos no tratamento de diferentes doenças neurológicas é progressivamente mais abordado no meio científico, devido, sobretudo, à íntima ligação do sistema nervoso com o sistema digestório. Dessa forma, com base nos estudos acerca desse tema, evidenciou-se nesta revisão o potencial dos probióticos como terapêutica adjuvante para distúrbios neurodegenerativos, como Alzheimer e Parkinson, além de distúrbios como depressão e ansiedade. No entanto, fazem-se necessários mais estudos em grande escala para provar, definitivamente, se os probióticos podem e/ou devem ser utilizados no tratamento de condições neuropatológicas.

Referências

ABDRABOU, A. M.; OSMAN, E. Y.; ABOUBAKR, O. A. Comparative therapeutic efficacy study of Lactobacilli probiotics and citalopram in treatment of acute stress-induced depression in lab murine models. **Human Microbiome Journal**, [s.l.], v. 10, p. 33-36, 2018. Disponível

em:

https://www.researchgate.net/publication/327626998_Comparative_therapeutic_efficacy_study_of_Lactobacilli_probiotics_and_Citalopram_in_treatment_of_acute_stress-induced_depression_in_lab_murine_models. Acesso em: 7 out. 2021.

AKBARI, L. *et al.* Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**, New York, v. 8, n. 256, p. 1-8, 2016. DOI <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>

AZM, S. A. N. *et al.* Probiotics improve insulin resistance status in an experimental model of Alzheimer's disease. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, Tehran, v. 31, p. 103, 2017. DOI [10.14196/mjiri.31.103](https://doi.org/10.14196/mjiri.31.103)

BOING, A. C. *et al.* Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 691-701, 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000400007>

BONFILI, L. *et al.* Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, [s.l.], v. 87, p. 35-43, 2020. DOI [10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.004)

BOSTANCIKLIOGLU, M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. **Journal of Applied Microbiology**, [s.l.], v. 127, n. 4, p. 954-967, 2019. DOI: [10.1111/jam.14264](https://doi.org/10.1111/jam.14264)

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Alzheimer**: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. [s.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>. Acesso em: 7 out. 2021.

CAPUTI, V.; GIRON, M. C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 6, p. 1689, 2018. DOI [10.3390/ijms19061689](https://doi.org/10.3390/ijms19061689)

CASTILHO, A. R. G. L. *et al.* Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 20-23, 2000. Suplemento. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600006>

CEPEDA, M. S.; KATZ, E. G.; BLACKETER, C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 39-44, 2017. DOI [10.1176/appi.neuropsych.15120410](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15120410)

DUTTA, S. K. *et al.* Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 363-376, 2019. DOI [10.5056/jnm19044](https://doi.org/10.5056/jnm19044)

FANG, X. Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 51-58, 2019. DOI [10.1007/s10072-018-3641-6](https://doi.org/10.1007/s10072-018-3641-6)

GAZERANI, P. Probiotics for Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 17, p. 4121, 2019. DOI 10.3390/ijms20174121

HERMAN, A. Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders – review of current research. **Psychiatria Polska**, Warszawa, v. 53, n. 2, p. 459-473, 2019. DOI 10.12740/PP/92392

HUANG, R.; WANG, K.; HU, J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 483, 2016. DOI 10.3390/nu8080483

KHLEVNER, J.; PARK, Y.; MARGOLIS, K. G. Brain–Gut Axis Clinical Implications. **Gastroenterology Clinics of North America**, [s.l.], v. 47, n. 4, p. 727-739, 2018. DOI 10.1016/j.gtc.2018.07.002

KIM, C. S.; SHIN, D. M. Probiotic food consumption is associated with lower severity and prevalence of depression: A nationwide cross-sectional study. **Nutrition**, [s.l.], v. 63-64, p. 169-174, 2019. DOI 10.1016/j.nut.2019.02.007

KIM, S. *et al.* Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, Seoul, v. 29, n. 9, p. 1335-1340, 2019. DOI 10.4014/jmb.1906.06064

KOWALSKI, K.; MULAK, A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 48-60, 2019. DOI 10.5056/jnm18087

KRINGS, A. *et al.* Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. **Comprehensive Psychiatry**, [s.l.], v. 100, p. 152173, 2020. DOI 10.1016/j.comppsy.2020.152173

LANGE, K. W. *et al.* Diet and medical foods in Parkinson's disease. **Food Science and Human Wellness**, [s.l.], v. 8, p. 83-95, 2019. DOI 10.1016/j.fshw.2019.03.006

LEBLHUBER, F. *et al.* Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia – Na Explorative Intervention Study. **Current Alzheimer Research**, Bejjin, v. 15, n. 12, p. 1106-1113, 2018. DOI 10.2174/1389200219666180813144834

MACHADO, K. Uso de probióticos en el tratamiento y la prevención de diarrea aguda em niños. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, Montevideo, v. 91, n. 1, p. 36-45, 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.31134/ap.91.1.6>

MA, Q. *et al.* Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. **Journal of Neuroinflammation**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 53, 2019. DOI 10.1186/s12974-019-1434-3

MARKOWIAK, P.; SLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 9, p. 1021, 2017. DOI 10.3390/nu9091021

MORAES, A. L. F. *et al.* Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 28, n. 1, p. 31-47, 2019. DOI <https://doi.org/10.24220/2318-0897v28n1a4455>

NISHIDA, A. *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal of Gastroenterology**, New York (?), v. 11, n. 1, p. 1-10, 2018. DOI 10.1007/s12328-017-0813-5

PIMENTA, Tatiana. Teste de depressão, ansiedade e estresse: DASS-21 revela que 86% dos respondentes têm algum transtorno mental. **Virtude Blog**. 5 ago. 2019. Disponível em: <https://www.virtude.com/blog/teste-de-depressao/>. Acesso em: 7 out. 2021.

REIS, D. J.; ILARDI, S. S.; PUNT, S. E. W. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. **PLOS ONE**, California, v. 13, n. 6, e0199041, 2018. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199041>

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>

SHARON, G. *et al.* The Central Nervous System and the Gut Microbiome. **Cell**, Cambridge, v. 167, n. 4, p. 915-932, 2016. DOI 10.1016/j.cell.2016.10.027

SIEGEL, M. P.; CONKLIN, S. M. Acute intake of *B. longum* probiotic does not reduce stress, anxiety, or depression in young adults: A pilot study. **Brain, Behavior, & Immunity – Health**, [s.l.], v. 2, p. 10029, 2020. DOI 10.1016/j.bbih.2019.100029

SLYKERMAN, R. F. *et al.* Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. **EBioMedicine**, [s.l.], v. 24, p. 159-165, 2017. DOI 10.1016/j.ebiom.2017.09.013

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

SU, I. Clinical Uses of Probiotics. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 5, e2658, 2016. DOI 10.1097/MD.0000000000002658

UYAR, G. O.; YILDIRAN, H. A nutritional approach to microbiota in Parkinson's disease. **Bioscience of Microbiota, Food and Health**, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 115-17, 2019. DOI 10.12938/bmfh.19-002

WANG, H.; WANG, Y. Gut Microbiota-brain Axis. **Chinese Medical Journal**, [s.l.], v. 129, n. 19, p. 2373-2380, 2016. DOI 10.4103/0366-6999.190667