



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS-UNIPAC

Victória de Oliveira Lopes

**O USO DE PROBIÓTICOS NA RESTAURAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora da Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em Nutrição

Juiz de Fora
2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS-UNIPAC

Victória de Oliveira Lopes

**O USO DE PROBIÓTICOS NA RESTAURAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora da Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em Nutrição.
Orientadora: Professora Elieth
Martins Padovani

Juiz de Fora
2023

Victória de Oliveira Lopes

**O USO DE PROBIÓTICOS NA RESTAURAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA DE CROHN**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Ms. _____

Prof. Ms. _____

O USO DE PROBIÓTICOS NA RESTAURAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN

THE USE OF PROBIOTICS IN RESTORING THE INTESTINAL MICROBIOTA OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

VICTÓRIA DE OLIVEIRA LOPES¹, ELIETH MARTINS PADOVANI²

Resumo

Introdução: A disbiose intestinal é o desequilíbrio da microbiota intestinal, levando ao aumento do número de bactérias maléficas, em relação as benéficas. Algumas evidências mostraram que esse desequilíbrio influencia negativamente no Sistema Nervoso Central, metabolismo e imunidade, contribuindo para o desenvolvimento de patologias inflamatórias, autoimunes e mentais. No entanto, o uso de probióticos administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios a saúde do hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação de populações de bactérias desejáveis no cólon sendo uma alternativa de tratamento. **Objetivo:** Revisar sobre a importância e efetividade do consumo de probióticos na restauração da microbiota intestinal de pacientes portadores de Doença de Crohn. **Métodos:** Este artigo foi um estudo de revisão bibliográfica de trabalhos publicados em plataformas digitais como *Google Academy*, *Scientific Electronic Online (Scielo)*, Pubmed e Biblioteca Nacional em Saúde, onde foram selecionados trabalhos publicados em português, no período de 2004 até 2023, para servir de objeto de estudo, atrelando a eles outros livros e artigos para fundamentar este texto. **Revisão de literatura:** A atividade desregulada da microbiota intestinal afeta diretamente o bom funcionamento do organismo, desencadeando reações inflamatórias, que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias. Pacientes portadores de Doença de Crohn sofrem episódios frequentes de estresse oxidativo, má absorção de nutrientes e desnutrição. Não há cura, mas uma opção de tratamento coadjuvante pode aliviar os sintomas, melhorar remissões, auxiliar na regulação do metabolismo e imunidade. Buscando amenizar todo esse impacto que o paciente sofre, é importante entender os fatores que desencadeiam o desequilíbrio em relação as bactérias, a relação do eixo cérebro-intestino no organismo, para atrelar a nutrição e ingestão de alimentos e/ou suplementos que contenham probióticos. **Considerações finais:** O uso de probióticos é uma alternativa terapêutica eficaz na restauração da microbiota intestinal, auxiliando no desempenho das funções

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Nutricionista, Professora do curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos - UNIPAC

fisiológicas do hospedeiro, proporcionando melhoria na qualidade de vida dos pacientes portadores de Doença de Crohn.

Descritores: Inflamação. Microbiota intestinal. Doença de Crohn. Uso de probióticos. Doenças inflamatórias. Modulação do trato gastrointestinal.

Abstract

Introduction Intestinal dysbiosis is the imbalance of the intestinal microbiota, leading to an increase in the number of harmful bacteria in relation to the beneficial ones. Some evidence shows that this imbalance negatively influences the Central Nervous System, metabolism and immunity, contributing to the development of inflammatory, autoimmune and mental pathologies. However, studies show that with the use of probiotics, administered in adequate amounts, can confer benefits to the health of the host, by selectively stimulating the proliferation of populations of desirable bacteria in the colon, being an alternative treatment. **Objective:** Review through scientific evidence on the importance and effectiveness of probiotic consumption in restoring the intestinal microbiota of patients with Crohn's disease. **Methods:** This article was a bibliographic review study of works published on digital platforms such as Google Academy, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed and Biblioteca Nacional em Saúde, where works published in Portuguese were selected, in the period from 2004 to 2023, to serve as objects of study, linking them to other books and articles to substantiate this text. **Literature review:** The unregulated activity of the intestinal microbiota directly affects the proper functioning of the organism, triggering inflammatory reactions, which culminate in the production of pro-inflammatory cytokines. Patients with Crohn's disease suffer frequent episodes of oxidative stress, malabsorption of nutrients and malnutrition. There is no cure, but an adjunctive treatment option can alleviate symptoms, improve remissions, help regulate metabolism and immunity. Seeking to alleviate all this impact that the patient suffers, we sought to understand the factors that trigger the imbalance in relation to bacteria, the relationship between the brain-gut axis (space after the hyphen) in the body, to link nutrition, and food intake and/or supplements containing probiotics. **Final considerations:** It was possible to conclude through the scientific articles that the use of probiotics is an effective therapeutic alternative in the restoration of the intestinal microbiota, helping in the performance of the physiological functions of the host, providing improvement in the quality of life of patients with Crohn's Disease.

Keywords: Inflammation. Gut microbiota. Crohn's disease. Use of probiotics. Inflammatory diseases. Modulation of the gastrointestinal tract

INTRODUÇÃO

Desde o princípio a alimentação e a nutrição ocorrem simultaneamente com a história do homem. Os ancestrais humanos consumiam o que era ofertado na natureza: folhas, frutos e raízes. Mais tarde, os hábitos de caça levaram os primeiros seres humanos a alternarem sua alimentação.¹

O meio de produção de alimentos permaneceu praticamente o mesmo por muito tempo, as propriedades familiares cultivavam os vegetais e criavam os animais. Mas, na Idade Moderna, a agricultura que antes era de subsistência passou a ter fins comerciais.² A partir daí, a história da alimentação humana tomou um rumo desembestado e com a necessidade de se produzir em grande escala para suprir populações imensas, sendo que as mudanças nos padrões de consumo nas diferentes regiões do mundo passaram a depender do nível de desenvolvimento e das condições de produção.³ Diabetes, obesidade, hipertensão, câncer têm sido creditadas ao estilo de vida contemporâneo. Não há a necessidade de plantar, caçar ou pescar, os alimentos estão ao alcance de qualquer um que possa pagar por ele, com muita oferta de comida e pouco esforço para obtê-la.¹

O crescimento demográfico, industrialização, urbanização, mudança de consumo e estilo de vida, sedentarismo, uso exacerbado de medicamentos, consumo de álcool, alergias, tabagismo e estresse, está diretamente ligado ao aumento expressivo dessas patologias citadas acima, assim como o aumento das anormalidades na microbiota intestinal.⁴

A microbiota intestinal é composta por uma infinidade de espécies de microrganismos, que desempenham funções benéficas para a normalidade fisiológica, estimulando o sistema imune, auxiliando no metabolismo, nutrição, proteção, manutenção da estrutura e funcionamento do TGI, interagindo de forma simbiótica com o hospedeiro. Quando a microbiota está saudável, é capaz de contribuir na promoção de saúde e na ausência de doenças.⁵ Para que isso ocorra é necessário que haja um equilíbrio promovido entre as bactérias probióticas e as bactérias comensais.⁶

Os probióticos são definidos como suplementos alimentares à base de microrganismos vivos que apresentam efeitos benéficos ao hospedeiro, promovendo um equilíbrio de sua microbiota e estimulando mecanismos

imunológicos e não imunológicos da mucosa intestinal.⁵ Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico ataca e prejudica o organismo, acometendo principalmente o sistema gastrointestinal.⁴

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica e limitante, de etiologia desconhecida, que não pode ser curada por tratamento clínico ou cirúrgico e acomete o trato gastrointestinal de forma multifocal. Os principais sintomas são diarreia, perda ponderal, sangramento retal e dor abdominal, os sinais clínicos incluem desnutrição, palidez, dor, massa abdominal, fístulas e distensão na parede abdominal.^{4 5 7}

O objetivo deste estudo foi revisar sobre a importância e efetividade do consumo de probióticos na restauração da microbiota intestinal de pacientes portadores de Doença de Crohn.

MÉTODOS

Esta pesquisa se ateve a um estudo de revisão bibliográfica, por meio de levantamento e análise bibliográfica pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, livros e dissertações. Serão selecionados trabalhos da literatura na área da nutrição inglesa e portuguesa, publicados no período de 2004 a 2023.

Os descritores foram determinados a partir de artigos pré-selecionados, sendo utilizados em combinação na pesquisa. Foram selecionados descritores “Doença de crohn”, “Uso de Probióticos”, “Microbiota intestinal”, “Doenças inflamatórias”, “Modulação do trato gastrointestinal” e “Inflamação”.

DOENÇA DE CROHN

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é caracterizada por uma inflamação severa do intestino delgado e/ou intestino grosso levando a um quadro recorrente de diarreia e dor abdominal, sendo Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) os dois subtipos de doenças que caracterizam as DII. Apesar de ambas serem doenças crônicas, elas se diferenciam pela localização da inflamação, manifestações clínicas e pelas alterações que causam à parede intestinal.⁸ A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de causa desconhecida, multifatorial e envolve um processo inflamatório que afeta

várias partes do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, onde, geralmente, o íleo terminal é considerado o epicentro da doença, enquanto que o reto é poupado e o duodeno raramente está envolvido.⁵ Com um quadro clínico extremamente variável, a DC apresenta sintomas e lesões prevalentes que diferem de acordo com a sua localização, extensão, manifestações sistêmicas e complicações potenciais.⁹

O quadro clínico da DC é caracterizado por dores abdominais, perda de peso, diarreia crônica, presença de sangue, muco ou ambos nas fezes. A característica mais proeminente da DC é o envolvimento transmural do trato gastrointestinal, que pode acometer todas as camadas desde a mucosa até a serosa, e que apresenta caráter de lesão descontínua devido a áreas mucosas preservadas em atividade inflamatória.⁴ Desta forma, pode-se observar a presença de discretas erosões, edema, friabilidade, mucosa e mais tipicamente ulceração.¹⁰ Todas essas lesões podem sofrer um processo inflamatório levando à desnutrição em pacientes não apenas por causa de anorexia, mas também pela má absorção de nutrientes, estresse oxidativo, aumento das necessidades de nutrientes e uso de drogas.¹¹ Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes perdem peso durante a doença, resultando em algum grau de desnutrição, e aproximadamente 23% dos pacientes ambulatoriais e 85% dos internados são predominantemente desnutridos.¹² Nos pacientes portadores de doença de intestino irritável (DII) também tem sido notado que a composição do seu muco intestinal apresenta uma gama de bactérias maior do que a de pacientes saudáveis.¹³

Não há cura, mas para que essa doença apresente uma melhora, ou seja, induza à remissão, é necessário que tenha uma boa nutrição, portanto, é sugerido a utilização dos probióticos como adjuvante no tratamento, já que os compostos biológicos contém microrganismos vivos derivados da microbiota normal de indivíduos saudáveis, imitando efeitos homeostáticos da microbiota intestinal sadia e apresentando efeitos anti-inflamatórios que refletem a intolerância imunológica existente entre o hospedeiro e microbiota intestinal. Os estudos recentes demonstram uma possível associação do desenvolvimento de DC e microbiota intestinal, as cepas são capazes de regular a imunidade no hospedeiro, favorecendo o equilíbrio da microbiota intestinal, agindo de forma a

competir com os microrganismos patógenos que habitam o organismo, trazendo como benefícios a melhora da saúde, favorecendo a absorção de alguns nutrientes, melhorando a digestão e resultando na melhora da patologia.^{12,14}

MICROBIOTA INTESTINAL

O Sistema Nervoso Central (SNC) exerce um papel primordial sobre o intestino, regulando as principais funções gastrointestinais.¹⁵ O cérebro e o intestino formam um eixo de comunicação bidirecional, essencial para homeostase, além de produzir células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal.¹⁶ O intestino é dividido em duas partes: intestino delgado e intestino grosso. No primeiro, é onde a maioria dos nutrientes ingeridos é absorvida, já no segundo, ocorre o processo essencial de absorção de água que determina a consistência da massa fecal.¹⁷

O lúmen entérico é o principal lugar de interação entre as bactérias comensais, sistema imunológico e rede neuronal. Vale ressaltar que a influência que o Sistema Nervoso Entérico (SNE) exerce ao modular o SNC alinhando os neurônios, o intestino e a comunidade microbiana vêm chamando a atenção dos pesquisadores. O trato gastrointestinal é um órgão estéril ao nascimento, adquirindo microrganismos logo após o parto. Seu estabelecimento é influenciado por múltiplos fatores e chega ao ápice por volta dos dois anos de idade.^{11,18}

O corpo humano hospeda um grande número de microrganismos, estima-se cerca de 500 a 1000 espécies distintas a maioria dos quais se localiza no trato gastrointestinal (TGI), formando a microbiota intestinal.⁵ A primeira fonte de microrganismos para a colonização do trato gastrointestinal (TGI) é o parto, principalmente o normal, por ter contato direto com a microbiota fecal da mãe, seguido então pelo ambiente e amamentação.^{5,11} A microbiota pode ser conceituada como a população de microrganismos (bactérias, fungos, archaea, vírus e protozoários) que habitam o trato digestivo (TGI). O termo microbioma inclui todo o habitat, as várias comunidades que habitam o trato digestivo com seu material genético e condições ambientais circundantes.^{6,10}

As bactérias dominantes que compõem a microbiota entérica são divididas em benéficas e nocivas. São exemplos de benéficas: *Bifidobacterias* e

Lactobacillos, e para os nocivos, *Enterobacteriaceae* e *Clostridium*. São encontrados também na microbiota entérica a *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Uma microbiota intestinal saudável é responsável pela síntese de vitamina K, complexo B, ácido fólico e biotina.^{10,11,19} A microbiota produz enzimas como lactase, protease e peptidase, imunoglobinas IgA intestinal, para que o organismo entenda que o alimento não é um agressor. Além de formar muco gastrointestinal e fermentar ácidos graxos de cadeia curta a partir de fibras solúveis e prebióticos (frutooligosacarídeos, inulina), que são os pilares da fonte de nutrição das células intestinais.^{11,19}

O termo disbiose intestinal é definida como um estado de mudanças da qualidade e quantidade da microbiota, causando inflamação, que é o resultado de uma quebra na barreira protetora do intestino, tornando-o mais permeável e desprotegido.^{17,15} O equilíbrio do metabolismo, hormônios e sistema imune é essencial para o eixo, influenciando diretamente no contato ao cérebro, através da flora entérica, permitindo relacionar e refletir diretamente ao comportamento humano.⁴ O desequilíbrio desse eixo ocasiona doenças inflamatórias intestinais, perturbações funcionais gastrointestinais, distúrbios alimentares e desordens emocionais.¹⁷ Isto se deve, entre outras coisas, à capacidade das bactérias intestinais de separar e metabolizar certos nutrientes, além de exercer um papel determinante na síntese de aminoácidos, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o triptofano. Más escolhas alimentares, sedentarismo, uso excessivo de álcool, tabaco, drogas, antibióticos, anti-inflamatórios, fatores genéticos, ansiedade, estresse e depressão auxiliam no desencadeamento.

O conteúdo microbiano do TGI varia ao longo de sua extensão, variando de baixa diversidade e baixo número de microrganismos no estômago a alta diversidade e alto número de células microbianas no intestino.¹⁰ O estômago e o intestino delgado proximal, embora não estéreis, contêm números relativamente pequenos de bactérias devido à motilidade normal do intestino e à ação antimicrobiana do ácido clorídrico, bile, sucos pancreáticos e intestinais.⁶ A microbiologia do íleo terminal representa uma zona de transição entre o jejuno (dominado por bactérias aeróbias) e a alta densidade da flora anaeróbica no cólon.¹⁶ O conceito de "core" no microbioma é importante para definir a saúde normal.¹⁵ Alterações significativas neste "core" podem indicar uma característica típica de distribuição bacteriana ao longo do TGI.¹⁹

PROBIÓTICOS

A palavra probióticos é derivada da palavra grega que significa "pró-vida", que é o antônimo de antibiótico, que significa "contra a vida".^{4,11} No início dos anos 2000, o termo probiótico foi proposto para se referir a suplementos ou produtos contendo quantidades suficientes de microrganismos vivos definidos que, por meio de implantação ou colonização, alteram o sistema da microbiota mucosa do hospedeiro e têm efeitos benéficos em sua saúde.^{12,20}

O uso de culturas probióticas, exclui microrganismos potencialmente causadores de patologias e fortalece os mecanismos naturais de defesa do organismo. A regulação dos probióticos ocorre por meio de um mecanismo conhecido como "exclusão competitiva".^{21,22} Este mecanismo previne a colonização das membranas mucosas, por microrganismos potencialmente patogênicos através da competição por sítios de adesão, competição por nutrientes e/ou produção de compostos antimicrobianos, que impedem a adesão e subsequente produção de toxinas ou invasão de células epiteliais.¹¹ Além disso, os probióticos competem com as bactérias ruins pelos nutrientes disponíveis no nicho. O hospedeiro fornece a quantidade de nutrientes de que as bactérias intestinais precisam, e as bactérias sinalizam ativamente suas necessidades. Essa relação simbiótica evita a superprodução de nutrientes, o que favorece o estabelecimento de competidores.^{6,22}

Os efeitos dos probióticos na resposta imune têm sido extensivamente estudados. Acredita-se que esses efeitos sejam mediados pela ativação de macrófagos, por níveis elevados de citocinas, com o aumento da atividade NK e/ou níveis elevados de imunoglobulinas. Notavelmente, esses efeitos positivos dos probióticos no sistema imunológico não desencadeiam respostas inflamatórias prejudiciais.^{8,11}

Além das propriedades acima, os probióticos devem ser inofensivos, permanecer viáveis por longos períodos durante o armazenamento e transporte, tolerar o baixo pH dos sucos gástricos, resistir à ação das secreções biliares, pancreáticas e intestinais e não carregar genes de resistência a antibióticos transmitidos com propriedades antimutagênicas e anticarcinogênica.^{4,5,6,20}

Existem diversos tipos de cepas e variadas formas de utilização, para isso, estudos mais aprofundados são necessários para encontrar um probiótico

totalmente eficaz, mas as cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus* apresentam uma redução da atividade inflamatória, restabelecendo a microbiota benéfica e reduzindo a liberação de citocinas como IL-8 e IL-20, melhorando a permeabilidade intestinal dos pacientes portadores de DC.^{8,13,14}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se que a utilização de probióticos atrelada a bons hábitos alimentares, estilo de vida saudável e sem excessos se torna uma alternativa eficaz na restauração da microbiota intestinal em pacientes portadores de Doença de Crohn, assegurando qualidade de vida ao indivíduo. O papel direto dos microrganismos probióticos no campo de nutrição preventiva já está bem estabelecido.

REFERÊNCIAS

- 1- Flandrin JL, Montanari M. História da alimentação. 6a ed. Paris: Librairie Arthème Fayard; 1966.
- 2- Abreu ES, Viana IC, Moreno RB, Torres EAFS. Alimentação Mundial- Uma reflexão sobre a história. Saúde e sociedade [periódico na internet]. 2001 [citado 2023 Fev 1]; 2 [cerca de 11p.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/LbJtCSFxbyfqtrsDV9dcJcP/?lang=pt>
- 3- Boaretto AE. A Evolução da população Mundial da Oferta de alimentos e das ciências agrárias. Revista Ceres [periódico na internet]. 2009 [citado 2023 Fev 5]; 4:[cerca de 15p.]. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3052/305226808019.pdf>
- 4- Friedrich VCAJ, Fariña LC. Uso de probióticos em doenças autoimunes gastrointestinais: Uma revisão sistemática. Brazilian Journal of health Review [periódico na internet]. 2020 [citado 2022 Set 4]; 3: [cerca de 22p.]. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/21087/16806/0>
- 5- Monteiro GCFJ. Uso de probióticos na prevenção e tratamento de doenças intestinais [tese na internet]. Brasília: Centro Universitário de Brasília- UniCEUB; 2012 [citado 2022 Set 5]. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/7437/1/TCC%20FINAL%20%28JANNYA%20MONTEIRO%29.pdf>
- 6- Sturmer SE, Casasola S, Gall MC, Gall MC. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. Revista Brasileira de Nutrição Clínica [periódico na internet]. 2012 [citado 2022 Set 4]; 4: [cerca de 8p.]. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/artigo-8-4-2014.pdf>

7- Cardoso, AMSA. Modulação da microbiota intestinal na doença de Crohn. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento [periódico na internet]. 2021 [citado 2022 Set 4]; 4: [cerca de 44p.]. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/modulacao-da-microbiota>

8-Aveline VA. Uso de probióticos para manutenção da fase de remissão em pacientes com Doença de Crohn [tese na internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2016 [citado 2023 Abr 4]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/144316>

9- Raizel R, Santini E, Kopper AM, Reis Filho AD. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. Revista Ciência & Saúde. [periódico na internet]. 2011 [citado 2023 Mar 26]; 4: [cerca de 9p.]. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/faenfi/article/view/8352>

10- Moraes ACF, Silva IT, Pititto BA, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Arq Bras Endocrinol Metab [periódico na internet]. 2014 [citado 2023 Abr 7]; 4: [cerca de 11p.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ/>

11- Paixão LA, Castro FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro [tese na internet]. Brasília: Universidade de Brasília; 2016 [citado 2023 Mar 31]. Disponível em: <https://www.cienciasaude.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/3629/3073>

12- Ferreira AA, Natali MRM, Delani TCO, Martins RM, Prestes TS. Papel do sistema imune e atuação dos probióticos na Doença de Crohn. Revista Ciência Saúde [periódico na internet]. 2010 [citado 2023 Mar 6]; 2: [cerca de 7p.]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/235581408.pdf>

13- Feitosa OS, Souza AV. Doença de Crohn e uso de probióticos como tratamento adjuvante. Brazilian Journal of Development [periódico na internet]. 2021 [citado 2023 Abr 4]; 7: [cerca de 18p.]. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/28986>

14- Rosa NO. O efeito do uso dos probióticos no tratamento da Doença de Crohn e da Colite Ulcerativa [tese na internet]. Goiânia: Universidade Católica de Goiás. 2018 [citado 2023 Abr 5]. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/765/1/TCC%20Nadia%20Oliveira.pdf>

15- Jasper SD. Relação microbiota intestinal e a saúde mental [tese na internet]. Lages: Centro Universitário Unifacvest; 2019 [citado 2023 Fev 1]. Disponível em: https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/cf080-jasper,-s.-d.-relacao-microbiota-intestinal-e-a-saude-mental.-nutricao.-lages_-unifacvest,-2019-02_.pdf

16- Tonini IGO, Vaz DSS, Mazur CE. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. Revista Society and Development [periódico na internet]. 2020 [citado 2023 Jan 31]; 9:[cerca de 14p.]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341608110_Eixo_intestino-cerebro_relacao_entre_a_microbiota_intestinal_e_desordens_mentais

17- Gomes AP. A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença [tese na internet]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2017 [citado 2023 Jan 25]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF_Ana_Patricia_Gomes.pdf

18- Libâno J, Frazão K, Cunha M, Revoredo SMC. Doença de crohn e Probióticos: uma revisão. Revista da Associação Brasileira de Nutrição [periódico na internet]. 2017 [citado 2022 Set 5]; 2: [cerca de 7p.]. Disponível em: <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/download/474/178/2512>

19- Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [periódico na internet]. 2006 [citado 2023 Abr 6]; 1: [cerca de 16p.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T9SMSGKc8Mq37HXJyhSpM3K/>

20- Coppola MM, Turnes CG. Probióticos e resposta imune. Revista Ciência Rural periódico na internet]. 2004 [citado 2023 Mar 24]; 4: [cerca de 7p.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/NN5SDSssJj8sWgqHjs4PQQv/?format=pdf&lang=pt>

21- Santos ELR, De Souza GBAS, Oliveira MLRR, Santos TP. Disbiose intestinal e depressão: um estudo de revisão [tese na internet]. Salvador: Universidade de Salvador- Escola de ciências da saúde e bem-estar; 2022 [citado 2023 Abr 7]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/24843/1/TCC%20Disbiose%20Intestinal%20e%20Depress%C3%A3o.pdf>

22- Biasibetti ACT. A influência do eixo intestino-cérebro na ansiedade e na depressão [tese na internet]. Porto Alegre: Centro Universitário Ritter dos Reis; 2022 [citado em Fev 2023]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/24116/1/TCC%20ANA%20CAMILE%20TRINDADE%20BIASIBETTI.pdf>