



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

A IMPORTÂNCIA DA MODULAÇÃO INTESTINAL NA DEPRESSÃO

Daniel de Melo Santana e Paula Vieira Lanini

Dayanne da Costa Maynard

Brasília, 2021

Data: 05/07/2021

Local: Plataforma digital "Google Meet"

Membros da banca: Anabele Azevedo Lima e Ana Carolina Santos Barbosa

Machado

INTRODUÇÃO

As bactérias são os microrganismos de maior predominância em todo corpo e estão divididas em mais de mil espécies. Estima-se que existem de 10 a 100 vezes mais bactérias do que células eucariontes no corpo humano, totalizando cerca de 200 g do peso total de um indivíduo com 70 kg e 1,70 m, por exemplo. Microbiota são microrganismos habitantes de diferentes ecossistemas no corpo humano, fazem parte dessas populações os vírus, fungos e bactérias, desta forma existem diferentes padrões do microbioma a depender da região que se encontram no corpo, podendo estar na pele, boca, órgãos genitais, intestino, estômago e etc. (SENDER; FUCHS; MILO, 2016; WACLAWIKOVÁ; AIDY, 2018).

A depressão é um desarranjo mental e metabólico, caracterizada por um transtorno de humor crônico complexo (PERITO; FORTUNATO, 2012). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2020), a doença neuropsiquiátrica afeta mais de 264 milhões de pessoas de todas as idades, sendo as mulheres as mais atingidas, além do mais, é a segunda maior causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos, acarretando quase 800.000 suicídios anuais por todo mundo.

Fisiologicamente, transtornos depressivos influenciam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (EHPA), alterando o metabolismo de glicocorticóides, a ativação do sistema imunológico, a elevação nos níveis de marcadores inflamatórios e a redução nas reações cardíacas, o que gera uma cascata de reações sistêmicas desencadeando algumas comorbidades (FURLANETTO; BRASIL, 2006).

Estudos recentes apontam relação direta entre certas doenças psíquicas e alterações na microbiota intestinal, devido a isso, é possível correlacionar o tratamento com probióticos com a melhora em quadros depressivos (HUANG; WANG; HU, 2016; KAZEMI, 2018). Desta maneira, existem inúmeras evidências de que é possível melhorar o humor e/ou diminuir o estado deprimido dos indivíduos com ansiedade e depressão através da modulação da microbiota.

As bactérias benéficas são chamadas de comensais por exercerem uma relação simbiótica com o hospedeiro e para isso metabolizam e fornecem compostos bioativos, ácidos graxos de cadeia curta, vitaminas, neurotransmissores, aminoácidos, auxiliam na extração de ácidos biliares e dessa forma modulam

inúmeros processos fisiológicos (RINNINNELLA *et al.*, 2019; ZHOU; FOSTER, 2015).

Atualmente, vive-se uma epidemia de depressão, sendo nomeada como a doença do século XXI pela OMS. É uma doença silenciosa, que atinge milhares de pessoas nas quais tentam lidar com os sofrimentos diariamente. À vista disso, a ciência se faz indispensável na busca de inovadores e desenvolvidos recursos terapêuticos capazes de auxiliar os sofredores (HAMMEN, 2018).

É sabido que a modulação da microbiota do trato gastrointestinal pode auxiliar fortemente pacientes diagnosticados com a mencionada psicopatologia, atenuando os sintomas ou colaborando para a remissão, através da imunomodulação, produção adequada de neurotransmissores e metabólitos cruciais nas sinalizações celulares consideradas vitais para o funcionamento satisfatório dos sistemas associados à depressão (RINNINNELLA *et al.*, 2019).

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo investigar a importância da modulação intestinal no tratamento e prevenção da depressão, analisando qual a relação entre o eixo intestino-cérebro, e quais reações fisiológicas são afetadas nesse trajeto a partir da ação da depressão sobre o intestino e vice-versa.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo tomando por base a revisão da literatura, investigando os efeitos que a modulação intestinal possui sobre a depressão.

Metodologia

Para execução deste trabalho foram analisados artigos científicos e livros, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas: português e inglês. Utilizando como descritores: “Microbiota”, “Microbioma gastrointestinal”, “Gastrointestinal Microbiome”, “Interações entre Hospedeiro e Microrganismos”, “*Host Microbial Interactions*”, “Depressão”, “*Depression*”, “Transtorno de adaptação”, “*Adjustment Disorders*”, “Transtornos Psicóticos Afetivos”, “*Affective Disorders, Psychotic*”, “*Microbiota Dysbiosis*”, “*Gut microbiota modulation*”, “Transtorno Bipolar”, “*Bipolar Disorder*”, “Depressão Química” e “*Depression, Chemical*”. Encontrados nas bases de dados PUBMED, Periódicos CAPES, BVS e SCIELO.

Análise de dados

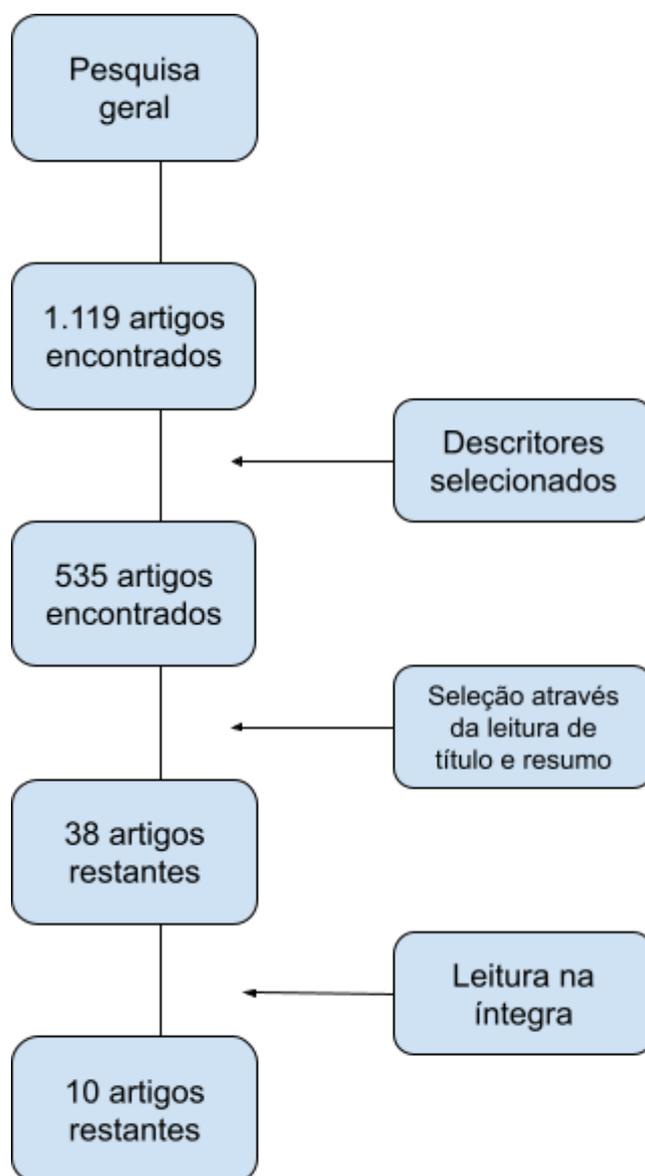
A seleção dos documentos foi feita através da leitura de seus títulos e posteriormente de seus resumos, assim, demonstrando relação entre microbiota e distúrbios psicológicos e como a população de microrganismos afeta seu hospedeiro, focalizando diversas populações, os artigos foram lidos na íntegra, sendo excluídos aqueles que não tinham relação com a temática estudada.

Em seguida, foi empreendido uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

REVISÃO DA LITERATURA

Durante as pesquisas utilizando os descritores acima mencionados, foram encontrados um total de 535 artigos. Mediante a leitura prévia de seus títulos e/ou resumos, foram excluídos aqueles que não se enquadram na proposta do estudo, restando apenas 38. Com a leitura completa destes artigos, foi possível selecionar 10, levando em consideração sua relevância para o tema proposto, como observado na figura 1.

Figura 1. Organograma do levantamento de dados para a realização da presente pesquisa. Brasília-DF, 2021.



1. O microbioma humano

O conjunto de bactérias existente nos diferentes ecossistemas humanos, é exclusivo de cada indivíduo. Essa diferença se dá por fatores genéticos, ambientais, o tipo de nascimento do bebê, normal ou cesárea, o tempo de amamentação, estilo de vida, como alimentação, etilismo, atividade física, assim como patologias, localização geográfica e idade. Apesar de ser muito conhecida por sua atuação no trato gastrointestinal, a microbiota está localizada em todo o corpo, como na cavidade oral, pele, urogenital e nasal, assim, cada um desses locais tem seu próprio padrão de microbioma. Assim, a variação anormal na quantidade e tipos de bactérias presentes no organismo de cada indivíduo está associada ao surgimento de certas doenças. Exemplo disso é quando a microbiota intestinal está reduzida em sua diversidade e abundância o que colabora para o surgimento de obesidade e doenças intestinais inflamatórias (HUTTENHOWER *et al.*, 2012).

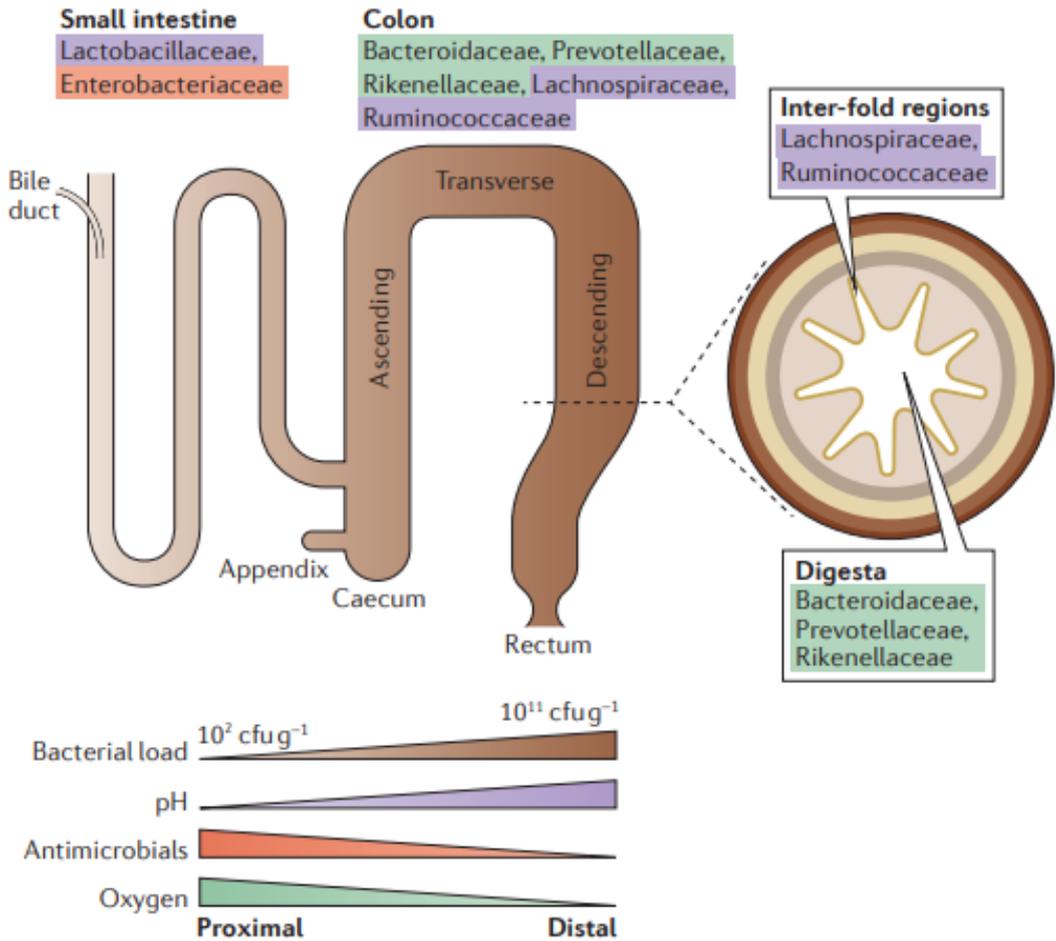
No intestino é expressiva a importância da microbiota, afinal, 30% do peso das fezes é composto por bactérias remanescentes do intestino e vale ressaltar que apenas o número de bactérias presentes no cólon já é mais expressivo do que os números presentes na boca ou pele, assim como mostra a figura 2. Dessa forma, a porção do trato gastrointestinal que mais possui bactérias é o intestino grosso, principalmente na porção do cólon descendente, isso acontece devido ao pH ser menos ácido, ter menor quantidade de oxigênio, favorecendo bactérias anaeróbias, além de fatores antimicrobianos estarem diminuídos em suas concentrações neste local, assim como mostra na figura 2 (DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2015).

FIGURA 2. Habitantes microbianos do trato gastrointestinal humano inferior.

Dominant gut phyla:

Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia

Predominant families in the:



FONTE: Donaldson; Lee; Mazmanian, 2015.

A interação entre o intestino humano e as bactérias funciona em uma relação de mutualismo, ou seja, uma associação entre dois seres vivos em que ambos se beneficiam. Nessa relação, o intestino oferece ao hospedeiro o ambiente favorável para seu crescimento, como pH e temperatura adequados, substratos energéticos para produção de seus metabólitos e crescimento, e em troca as bactérias auxiliam no equilíbrio da homeostase do indivíduo, como por exemplo, na produção de ácidos graxos (acetato, butirato e propionato), vitaminas (B₁₂ e K), ácidos biliares, peptídeos antimicrobianos, neurotransmissores e etc. As bactérias evoluíram a ponto de não serem meros fermentadores alimentares, mas também têm forte influência na modulação imunológica, metabolismo, comportamento dos indivíduos, dor,

estresse, surgimento de doenças e/ou auxílio no tratamento de enfermidades (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

2. A depressão

A depressão é uma doença psicotrópica, de origem multifatorial, sabe-se que a genética é um grande determinante, porém, não é tão bem estabelecido quais são os fatores fisiológicos presentes na doença. Acredita-se no desarranjo do sistema monoaminérgico, composto pelos neurotransmissores norepinefrina, serotonina e dopamina, além da dessensibilização dos receptores destes, consequentemente levando à redução da atividade sináptica e neuroplasticidade (PERITO; FORTUNATO, 2012).

O diagnóstico se associa a inúmeros fatores e sintomas como perda de interesse e prazer em atividades do dia a dia, desesperança, tristeza, culpa, raiva, inapetência, perda de peso, insônia e em casos mais extremos, suicídio. Esses sintomas tendem a durar meses e até anos quando não tratados (HUANG; WANG; HU, 2016).

No século XXI, muito se escuta falar sobre pessoas que tiveram ou têm depressão, esta doença ganhou muita importância devido a sua grande abrangência, sendo necessário tratamento psíquico o quanto antes, além do mais, por volta de 30% das pessoas que visitam um clínico geral, possuem depressão (CORYELLI, 2020).

Contudo, salienta-se que a depressão não é uma doença exclusiva da mente, como destacado no estudo de Messaoudi *et al.* (2011), na qual o intuito foi avaliar como a modulação intestinal pode influenciar no quadro depressivo, na melhora dos sintomas e no reestabelecimento das funções intestinais que já não podem ser consideradas fisiologicamente normais, a fim de provar que o eixo intestino-cérebro é de grande relevância como forma de tratamento adjuvante.

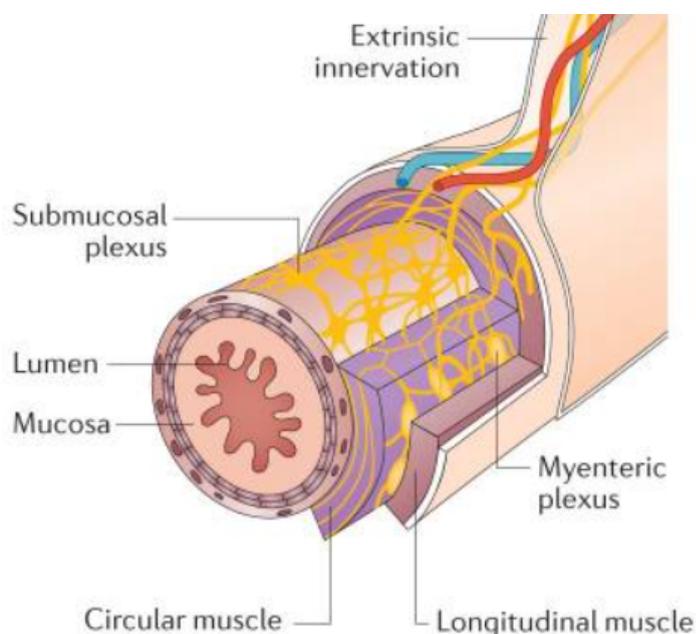
3. O eixo intestino-cérebro

Peça chave do eixo intestino-cérebro e componente do sistema nervoso autônomo, o sistema nervoso entérico (SNE) conta com uma rede de mais de 200

milhões de neurônios, sendo comparativamente maior que o sistema nervoso periférico. Grande parte desses neurônios são encontrados no cérebro, o que torna o SNE independente para realizar suas ações, mas concomitantemente integrado ao sistema nervoso central (SNC).

Todo o epitélio intestinal é conectado ao SNC por intermédio de plexos e gânglios, como o plexo submucoso, responsável pelo intestino delgado e cólon, e o plexo mioentérico responsável pelo esôfago, estômago e esfíncter anal, contando com uma grande rede de gânglios e fibras dotadas de neurônios e interneurônios aferentes primários intrínsecos (IPANs) capazes de excitar ou inibir neurônios motores, o que transforma todo estímulo em ações e reflexos coordenados, criando informações que confluem para os nervos vago e pélvico, informando o SNC a fim de controlar as reações sistêmicas. É possível observar na figura 3 que nenhuma dessas estruturas tem contato direto com o lúmen intestinal, ficando restrita à tela submucosa, assim como a rede sanguínea (FURNESS *et al.*, 2014).

FIGURA 3. Estrutura do plexo mioentérico.



FONTE: Rao; Gershon, 2016.

O sistema nervoso entérico (SNE) é considerado ímpar no organismo humano, pois diferente dos demais, possui sua própria rede de neurônios na qual não possui inervação direta com o sistema nervoso central (SNC). Dessa forma, o SNE é essencial na laboração intestinal, pois comanda a motilidade, secreções

enzimáticas, eletrólitos, muco, pH lumiau, fluxo sanguíneo, controle hormonal, manutenção da mucosa e da grande rede imunológica.

Por mais que sua rede motora e sensitiva seja independente, o SNE não exclui o SNC, a maior parte do tempo ambos se comunicam, sendo o cérebro o grande ouvinte das ações intestinais através do nervo vago, assim é capaz de controlar sensações importantes como a saciedade ou a motilidade gastrointestinal e até mesmo gerenciar canais diretos entre a microbiota e o cérebro, desenvolvendo estímulos que atingem o inconsciente e por conseguinte sua relação com o humor. Devido a esta conexão de mão dupla, é possível entender a importância da modulação intestinal em cada indivíduo e seus impactos na saúde mental (RAO; GERSHON, 2016).

Com uma microbiota contendo uma variedade de mais de 100 trilhões de microrganismos, cada um contendo genes diferentes, é notório que tais espécimes tenham certa influência sobre a saúde de seu hospedeiro, desde quando estão sendo gerados.

Sendo assim, a microbiota intervém sobre o sistema nervoso central e entérico por meio de vias como hormônios, metabólitos, sistema imunológico e nervos distribuídos pelo intestino. No entanto, destacam-se algumas desordens quando se trata da intervenção negativa na homeostase, acarretando complicações na saúde do indivíduo. Logo, salienta-se a atuação de citocinas pró-inflamatórias, desvio de serotonina, neuroinflamação, mudança da morfologia de células neuronais, endotoxemia metabólica, atuação endócrina alterando os parâmetros normais de resistência insulínica e saciedade e manifesto imunológico exacerbado gerando respostas inflamatórias crônicas (HEISS; OLOFSSON, 2019).

4. O trato gastrointestinal

O sistema digestório é composto pelo tubo alimentar e os órgãos digestivos acessórios, estes por sua vez não entram em contato com o alimento, mas tem papel fundamental na produção de secreções que desembocam no tubo alimentar, como por exemplo o pâncreas e a vesícula biliar. É necessário que ambos os grupos estejam em perfeito equilíbrio com o corpo para que a função de cada um seja executada com sucesso (TORTORA; DERRICKSSON, 2016).

As funções do aparelho digestivo são a digestão dos alimentos, a absorção destes e a evacuação. Como parte do processo tem-se a ingestão dos alimentos, a liberação de secreções como enzimas digestivas, água, ácidos e tampões, a agitação e movimento desses alimentos, a quebra mecânica e química das moléculas e absorção dos nutrientes para o sangue e/ou para a linfa e por fim a eliminação fecal. Portanto, se faz relevante em todo o processo digestivo e na relação com a microbiota as secreções produzidas ao longo do TGI, as mais importantes são: as mucosas, secreções salivares, esofágicas, gástricas, pancreáticas e do suco digestivo, nas quais foram explanadas no quadro 1 (TORTORA; DERRICKSSON, 2016).

QUADRO 1. Secreções e mucos participantes do processo de digestão, absorção e evacuação. Brasília-DF, 2021.

Mucosa	A mucosa, na qual reveste o tecido epitelial e tem como função formar uma barreira de proteção, permitir a aderência dos alimentos, auxiliar na formação das fezes, permitir a aderência de biofilmes e resistir à digestão das enzimas gastrointestinais.
Secreções salivares	Secreções salivares que auxiliam na emulsificação dos alimentos e no transporte de microrganismos, mas também produzem enzima bacteriolítica (lisozima) em pequena quantidade, cujo a função é eliminar alguns patógenos, e ainda se tem a liberação de Imunoglobulina A, anticorpo que impede a fixação das bactérias na cavidade oral.
Secreções esofágicas	Secreções esofágicas que lubrificam o tubo para o melhor transporte do alimento, além de secretar mucos precursores de enzimas.
Secreções gástricas	Secreções gástricas nas quais são feitas pela combinação das células da mucosa, parietais, principais gástricas e G. A produção de Hcl (ácido clorídrico dissociado) e enzimas digestivas também

	fazem parte dessa secreção e auxiliam na digestão dos macronutrientes.
Secreções pancreáticas	Secreções pancreáticas, produzidas pelo pâncreas, e formadas a partir de enzimas e substâncias capazes de digerir o alimento. Amilase pancreática, lipase pancreática, ribonucleases e desoxirribonucleases, proteases, bicarbonato de sódio, sais e água fazem parte do suco pancreático, na qual é liberado no duodeno (primeira porção do intestino delgado).
Secreção do suco digestivo	Secreção de sucos digestivos produzidos pelas células do intestino delgado, participam na liberação da bile e término da quebra das moléculas dos macronutrientes para a absorção destes, assim como secreção hormonal e enzima bacteriolítica. As células participantes são as células absortivas, caliciformes, de paneth e enteroendócrinas (secretina, colecistoquinina e peptídeo insulinoatrópico dependente de glicose).

FONTE: Tortora; Derricksson, 2016.

O tecido que reveste o sistema digestório é o epitelial escamoso estratificado não queratinizado e tem a função de proteger os órgãos contra qualquer tipo de ameaça e a cada cinco ou sete dias estas células do tubo digestivo se renovam, primeiramente descamam e depois são substituídas por novas células. As células justapostas impedem que haja extravasamento entre as mesmas e que agentes agressores atravessem a barreira, como por exemplo bactérias malélicas ao corpo humano, portanto é essencial que estas estejam bem unidas evitando alteração da permeabilidade intestinal na qual podem culminar a processos inflamatórios (ROMERO *et al.*, 2015).

Levando em consideração os tipos de enzimas secretadas ao longo do trato gastrointestinal (TGI), entende-se que somente moléculas de glicose, frutose, galactose, aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são degradados pelas enzimas participantes da digestão.

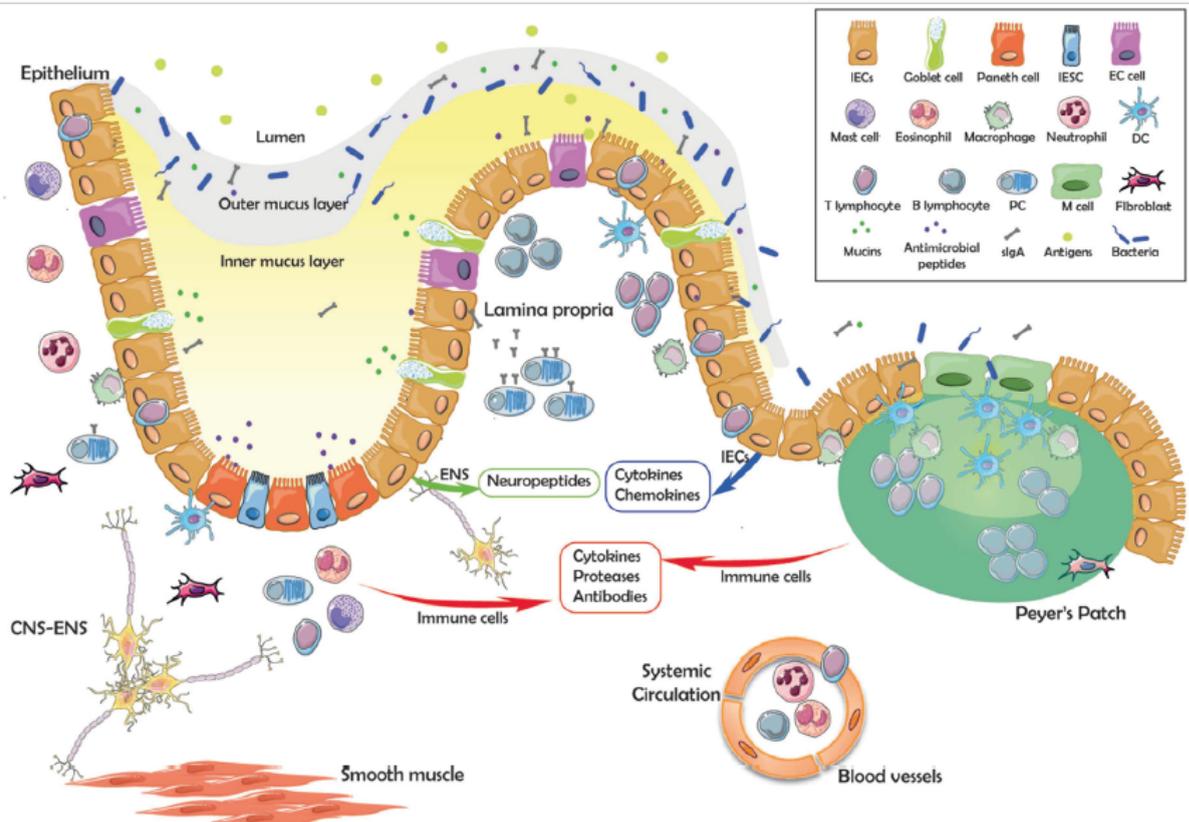
Existem moléculas que não são hidrolisadas pelo TGI, como as celulosas, hemicelulosas, ligninas, pectinas, inulina, gomas e mucilagens, estas são chamadas de fibras, nas quais são classificadas em solúveis e insolúveis. As fibras têm uma função diferente dos outros macronutrientes, por não serem digeridas, passam quase que intactas pelo TGI e são eliminadas pelas fezes, desta forma não têm valor nutritivo e nem energético, contudo, tem um importante papel no funcionamento intestinal, como na melhora da composição das fezes, o aumento do trânsito intestinal, maior saciedade, auxilia na redução de colesterol e açúcar séricos, além de servirem como substratos para as bactérias produzirem seus compostos (BERNOUD; ROGRIGUES, 2013).

Segundo Verspreet *et al.* (2016) as fibras podem ser chamadas de prebióticos se apresentarem um alto nível de fermentabilidade, relação com a modulação da microbiota e promoção de benefícios aos hospedeiros. Sendo assim, a maioria das bactérias intestinais fermentam os prebióticos para sintetizar seus metabólitos, como por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), bioativos, neurotransmissores, vitaminas, metabólitos secundários como o Ácido linoleico conjugado (CLA) e Ácido gama-aminobutírico (GABA), assim transcorre a simbiose, oferta-se alimentos para as bactérias e estas produzem substâncias que são cruciais para o funcionamento de diversas reações no corpo. Além do mais, os prebióticos servem de substrato para a microbiota intestinal pois não são digeríveis por enzimas humanas. São classificados como carboidratos complexos, destacados por seu padrão de fermentação, além de estimular o crescimento de bactérias capazes de produzir vitaminas do complexo B (BERNOUD; ROGRIGUES, 2013).

Existem fatores que são ativados a fim de controlar a homeostase da microbiota, conforme a figura 4, como por exemplo: competição entre as bactérias benéficas e malélicas por recursos; produção de biofilmes (camada formada pela proliferação de mais de 1 tipo de bactéria, na qual se aderem ao muco fornecendo proteção); controle de pH; produção de ácidos biliares e peptídeos antimicrobianos; atuação do sistema imune através das imunoglobulinas A (IgA) e Linfócitos Treg; liberação de citocinas anti-inflamatórias; células *tight junctions* cuja a função é selecionar quem passa pela barreira epitelial e camada de muco na qual é sintetizada e liberada pelas células de Paneth. Sendo estes influenciados também por disponibilidade de

nutrientes, capacidade digestiva e tempo de trânsito intestinal fazendo com que o número de bactérias aumente ou diminua (LEVY; *et al.*,2017; ROMERO *et al.*, 2015).

FIGURA 4. Interação das células e bactérias no controle da homeostase.



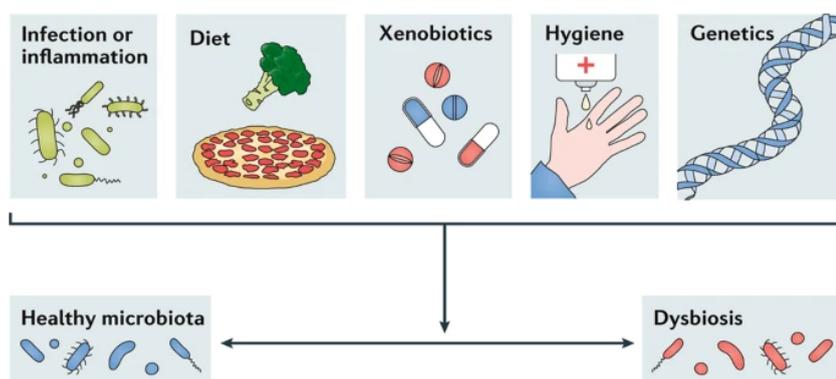
FONTE: Romero *et al.*, 2015

No intestino encontram-se bactérias simbióticas, ou seja, em harmonia com o microbioma e as oportunistas, onde ficam incubadas esperando o sistema imune ficar deprimido. Estas são, em sua maioria, as gram-negativas e sua estrutura possui bicamada fosfolipídica, porém uma única camada de peptideoglicano, além do mais em sua estrutura de membrana estão os lipopolissacarídeos (LPS). Já a grande maioria das bactérias que vivem em comensalismo, são as gram-positivas, mas existem exceções, sua estrutura é composta por uma bicamada fosfolipídica e quatro camadas de peptideoglicano, além disso na sua membrana encontra-se os padrões moleculares associados aos microorganismos (PAMP's), estes por sua vez protegem o hospedeiro de possíveis patógenos (MAZGAEEN; GURUNG, 2020).

A microbiota intestinal é composta em sua grande maioria pelos filos: bacteroidetes, firmicutes, actinobactérias, fusobacterium e verrucomicrobia e

proteobactérias. Contudo, os firmicutes e bacteroidetes correspondem 90% de toda a microbiota. Mas não é a regra, considerando que não existe uma microbiota padrão para ser considerada saudável devido à diversidade da vida humana. Porém acredita-se que em indivíduos saudáveis exista a prevalência de bacteroidetes e menor quantidade de firmicutes. Como elucidado da figura 5 de Levy *et al.* (2017), fatores como dieta, xenobióticos, higiene, genética, infecções e inflamações influenciam diretamente no padrão destas bactérias. Segundo Passos e Moraes (2017) quando há uma alteração persistente na composição e funcionalidade da microbiota tem-se a disbiose, ou seja, é a diminuição de bactérias comensais e o aumento em quantidade de bactérias oportunistas, na qual pode acometer o indivíduo a uma série de doenças, dentre elas, as doenças psicossomáticas, como ansiedade e depressão (LEVY *et al.*, 2017; RINNINELLA *et al.*, 2019).

FIGURA 5. Fatores influentes na disbiose.



FONTE: Levy *et al.*, 2017.

A disbiose gera inúmeros acometimentos sistêmicos devido ao alto número de bactérias que carregam em suas membranas o LPS. Sendo assim, esta endotoxina entra na corrente sanguínea desencadeando respostas imunológicas em diversos tecidos, como por exemplo, fígado, hipotálamo, tecido adiposo e músculos. Tal processo diminui a produção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) na qual participa do controle da sensibilidade insulínica e peptídeo YY (PYY) que auxilia na sensação da saciedade. Além do mais, a resistência insulínica desencadeada pelo processo inflamatório do LPS gera aumento da interleucina 6 (IL-6), uma citocina pró-inflamatória (DALILE *et al.*, 2019).

Os prebióticos e probióticos auxiliam no aumento de AGCC, pois assim há a propagação de bactérias benéficas e/ou fermentação das fibras. Ainda não se tem conhecimento de todas as vias que sofrem interferência do eixo intestino-cérebro (ECI), porém existem estudos como o de Dalile *et al.* (2019), Maes *et al.* (2012), Van Heesch (2014) e Waclawikowá e El Aidy (2018), mostrando a relação da modulação intestinal em certas vias ligadas ao cérebro, influenciando, portanto, no agravamento ou tratamento de doenças psicossomáticas, como a depressão.

Os probióticos, por sua vez, são definidos como produtos alimentares acrescidos de microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades corretas, propiciam benefícios ao seu hospedeiro. Prebióticos favorecem quem os ingere através da fermentação pelas bactérias que colonizam seu intestino, assim, são ingredientes alimentares não digeríveis pelos seres humanos que ao beneficiar sua microbiota intestinal beneficiam também sua saúde, por intermédio destas (SAAD, 2006).

As vias mais citadas nos estudos acima estão exemplificadas no quadro 2.

QUADRO 2. Vias alteradas pela interação do eixo cérebro-intestino. Brasília-DF, 2021.

Vias imunológicas - A interação das células epiteliais e células imunes com os AGCC podem influenciar na barreira de proteção intestinal, gerando a síndrome leaky gut, conhecida como a síndrome do intestino gotejante, caracterizado pelo espaçamento entre os enterócitos (células intestinais), colaborando para a passagem de toxinas e bactérias oportunistas à corrente sanguínea, o que pode favorecer a endotoxemia metabólica. Na região periférica a atuação de células imunológicas influencia a neuroinflamação, através da alteração morfológica e funcional da micróglia, desta forma há o comprometimento do humor, da motivação, da cognição, bem como da fisiopatologia de transtornos mentais, como a depressão.

Vias endócrinas - A comunicação dos AGCC com receptores localizados nas células do cólon gera sinalizações para a secreção de GLP-1 e PYY. Tais hormônios podem levar a melhora do aprendizado, humor e memória. Quando as

quantidades de AGCC são insuficientes ou há a permanência de processos inflamatórios, como a atuação de grandes níveis de LPS, ocorre a inibição e/ou diminuição da secreção de GLP-1 e PYY.

Vias vagais - Os ácidos graxos de cadeia curta podem ativar os nervos aferentes vagais que são responsáveis por levar informações externas e internas para serem processadas pelo SNC, mas também podem ser ativadas por citocinas inflamatórias e metabólitos provenientes de células imunes, neurônios e bactérias, sendo assim é acionada uma cascata de sinalizações para a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, elevando o cortisol e diminuindo fatores neurotróficos, fazendo com que haja uma queda nas comunicações e conexões neurais saudáveis. Contudo, AGCC são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica e assim inibir respostas inflamatórias, além disso possuem a capacidade de modular fatores neurotróficos, auxiliando na produção de serotonina, em contrapartida citocina pró inflamatórias também possuem a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, assim, alterações nas sinalizações desencadeiam mudança no comportamento do indivíduo.

Vias humorais - Esta via destaca-se pela biossíntese de serotonina, sabe-se que esta tem um poderoso papel no que tange a regulação de sinalizações-chaves nas quais modulam diferentes reações fisiológicas, dentre elas podemos citar a motilidade intestinal, secreções, respostas imunológicas e atuação no comportamento. Contudo, a serotonina é derivada do triptofano, um neurotransmissor do SNC, mas também atuante na parte periférica. Entretanto, em média 90% da serotonina é sintetizada e utilizada no intestino como motilidade e reflexos secretores. O excedente é gerado e utilizado no sistema nervoso central, atuando no humor, bem-estar, apetite, memória, aprendizagem e sono.

FONTE: Dalile *et. al.*, 2019; Maes *et. al.*, 2012; Waclawikowá; Aidy; Van Heesch, 2014.

5. A importância da modulação intestinal na depressão

Pesquisas recentes têm demonstrado uma relação entre a colonização da microbiota intestinal, o hábito alimentar, os benefícios da suplementação de probióticos e prebióticos na melhora do perfil inflamatório e a depressão. Levando em consideração que a depressão representa um problema de saúde pública, que acomete milhões em todo o mundo, Liu, Walsh e Sheehan (2019) desenvolveram uma meta-análise estudando ao final 34 ensaios clínicos, para avaliar os efeitos de prebióticos e probióticos nessa população. Os estudos envolvendo prebióticos utilizaram galactooligossacarídeo e frutooligossacarídeo, ambos de cadeia curta. Já aqueles que examinaram o uso de probióticos, focaram em cepas de *bifidobacterium longum* ou *bacillus coagulans* ou *lactobacillus* em associação com *bifidobacterium*, pois são bactérias do filo bacteroidetes, predominantes no indivíduo saudável.

Após grande análise, foi verificado que o uso de probióticos ofertou melhora de sintomas para as pessoas acometidas. O maior sucesso de tratamento veio quando utilizado cepas contendo união entre espécies, como por exemplo, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O tempo de tratamento também foi algo determinante, sendo avaliado melhora em grupos tratados por mais de um mês (em uma janela temporal que variou de 8 a 45 semanas). Devido uma série de fatores julgados entre os estudos, como vieses, desenho da amostra, tratamento entre a população, não foi possível aferir os reais efeitos dos prebióticos sobre a depressão, se tornando fundamental a obtenção de novos estudos (LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019).

Kazemi *et al.* (2018) conduziram um ensaio clínico duplo cego a fim de julgar a ação de probióticos (*lactobacillus helveticus* e *bifidobacterium longum*) e prebióticos (galactooligossacarídeo) como tratamento secundário em pacientes de uma clínica psiquiátrica, diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM), a amostra contou com um total de 81 voluntários até o final do estudo. Os resultados foram obtidos após análise da pontuação no Beck Depression Inventory (BDI), um questionário composto por 21 questões, capaz de avaliar comportamentos depressivos, da relação entre quinurenina/triptofano séricos, levando em consideração que a quinurenina é fruto de uma via metabólica do triptofano, por fim, foi avaliada a relação triptofano/BCAAs séricos, tendo em vista que o BCAA

compete pelo mesmo transportador que o triptofano, para o transporte sangue-cérebro.

Como resultado primário, foi notado que o grupo tratado com probióticos apresentou menor pontuação BDI quando comparado com o grupo placebo, de 15,55 pontos no placebo para 9 pontos no grupo probióticos. O grupo tratado com prebióticos não apresentou diferença considerável quando os resultados foram contrastados com os demais grupos.

Como resultado secundário, a relação quinurenina/triptofano apresentou melhora apenas quando o grupo dos probióticos foi comparado ao placebo, com uma média reduzida de 11,23 nmol/ μ g para 9,58 nmol/mg no grupo probióticos, o que demonstra melhora no prognóstico. A relação triptofano/BCAAs expressou aumento apenas quando o resultado do grupo dos pacientes tratados com prebióticos foi equiparado aos resultados obtidos do grupo placebo, com médias de 0,168 μ g/ μ g para prebióticos e 0,138 μ g/ μ g para o grupo placebo. Estes resultados foram obtidos após mais de 8 semanas de tratamento e associados a um tratamento primário, como antidepressivos (KAZEMI *et al.*, 2018).

Dada a grande prevalência da depressão no Brasil e no mundo, Moraes *et al.* (2019) realizou por meio de uma revisão da literatura, um estudo para avaliar como probióticos agem sobre aqueles pacientes diagnosticados com depressão, visto que essa doença possui um alto grau de dificuldade em seu tratamento, dado o próprio curso da comorbidade, suas complicações, os efeitos colaterais causados pela medicação e ausência de apoio familiar em alguns casos. Dessa forma o tratamento com o uso de probióticos vem como terapia adjuvante, criando a classe dos psicobióticos (classe de probióticos capazes de fornecer melhora psicológica). Foram avaliados um total de 11 estudos clínicos, que majoritariamente investigaram efeitos em seres humanos. Este conjunto de trabalhos utiliza diferentes critérios de avaliação, como questionários para mensurar a depressão, para quantificar a percepção de estresse em uma população saudável e até mesmo o uso de imagens por Ressonância Magnética Funcional (fMRI). Todos utilizaram bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, por um período que variou de 4 a 8 semanas.

Como resultado, 9 de 11 estudos mostraram melhoras nos índices avaliados. Aqueles que utilizaram protocolos de questionários para determinar o grau de

depressão, notaram que o tratamento probiótico teve a capacidade de reduzir as pontuações dos mesmos, indicando melhora significativa.

Estudos que quantificaram a percepção de estresse em populações saudáveis, atinaram que os grupos que receberam probióticos não se deixavam afetar por fatores estressantes, logo, não expressavam piora quando avaliados por intermédios de questionários, como o *Perceived stress scale* (PSS), que mensura o estresse psicológico associado ao sexo, idade, escolaridade ou estatus financeiro por intermédio de perguntas sobre o cotidiano, além de apresentarem melhora na função cognitiva. Por fim, aqueles que fizeram uso da Ressonância Magnética Funcional (fMRI), repararam um efeito positivo na tomada de decisão e em processos de memória ligados à emoção (MORAES *et al.*, 2019).

Novos estudos com maior controle das variáveis (alimentação, exercícios, grau da depressão) são necessários, visto que, ainda não se tem definido qual a composição exata de uma microbiota em pessoas deprimidas e nem se esse padrão existe, o que se sabe é que tais indivíduos possuem diferenças expressivas de algumas família e gêneros, como um aumento de *Enterobacteriaceae* e *Alistipes* e uma diminuição de *Faecalibacterium* (MORAES *et al.*, 2019).

Na revisão da literatura de Strandwitz (2018), considerando a premissa de que o ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório do córtex mas também atuante na função gastrointestinal, foi analisada a reação comportamental de camundongos livres de germes, nos quais tiveram comportamentos depressivo sendo associado a menores quantidades luminais e séricos de GABA, bem como a análise de camundongos com bactérias do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, estes por sua vez reduziram o comportamento depressivo e ansioso de maneira vago-dependente, assim como alteração gabaérgica cerebral. Tal neurotransmissor tem receptores distribuídos por todo organismo humano sendo considerado um atuador gabaérgico no sistema nervoso central, diminuindo a sensação de dor e ansiedade e aumentando a concentração e foco. As principais produtoras de GABA são as bactérias lácticas, na qual geram seus substratos a partir da fermentação de certos carboidratos.

Mohler (2012), em seu estudo de revisão, compara o efeito do GABA com os ansiolíticos, já que a redução da transmissão deste induz a ansiedade. A ação antidepressiva de seus moduladores como os receptores alfa2/alfa3 GABA A, se

mostraram superiores aos benzodiazepínicos clássicos devido a sua falta de sedação e efeito de dependência reduzido ou até mesmo nulo. Dessa forma são propostos como ansiolíticos não sedativos eficazes na atuação neural, sendo defendida a co-terapia com eszopiclone (medicamento não benzodiazepínico) como o novo tratamento gabaérgico.

Um estudo de Gacias *et al.* (2016), feito em camundongos diabéticos não obesos e camundongos suscetíveis a desenvolver sintomas depressivos em resposta às sondas, investigou os tipos de cepas existentes com ou sem antibióticos, assim como se o transplante de fezes é o suficiente para induzir uma alteração de comportamento diminuindo sintomas depressivos. Foi percebido que introduzir certas combinações de bactérias (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae e outras famílias do gênero Clostridiales) em camundongos adultos saudáveis os tornou antissociais, quadro associado ao aumento do cresol, um metabólito altamente permeável, produzido por bactérias intestinais específicas, diminuindo a bainha de mielina que envolve as fibras nervosas.

O referido estudo demonstrou que transferir determinadas concentrações de bactérias específicas gera aumento do cresol, este por sua vez foi encontrado somente no intestino de camundongos com comportamentos depressivos, portanto tal metabólito se mostrou suficiente para alterar a mielinização do córtex pré-frontal e resultar na mudança de comportamento, principalmente os depressivos (GACIAS *et al.*, 2016).

Muitos indivíduos que realizam tratamento medicamentoso para combater a depressão, tendem a se tornar resistentes a este tratamento, por se sentirem deprimidos e acabarem tendo recaídas recorrentes.

Com as recentes discussões sobre o nível de influência que o intestino tem sob o sistema nervoso, Bambling *et al.* (2016) conduziu um ensaio clínico com 17 pessoas diagnosticadas com depressão e que realizavam tratamento com medicamento SSRI (Inibidores seletivos de recaptção de serotonina). A intervenção consistia na administração de cápsulas contendo probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus*) e orato de magnésio durante 8 semanas. Como método avaliativo, o autor utilizou diversos questionários, como o DSM-ICD (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para uma avaliação diagnóstica, o BDI (*Beck Depression Inventory*) para

analisar a depressão vigente, o OQ45 (*Outcome Questionnaire 45*) e QoL (*Quality of Life*) que examinam angústia e qualidade de vida, respectivamente. Tais questionários foram aplicados do início ao final da intervenção (8º semana) e ao final do acompanhamento (16º semana).

Foi possível observar uma melhora significativa nas pontuações BDI (média final de 16,1, o que indica depressão leve) assim como no teste QoL (65,6 pontos), este último, se aproximou da marca limítrofe para remissão da doença que é de 63 pontos, mas a partir da 8º semana foi grande a tendência para diminuição dos escores, indicando recaídas, o que é clinicamente significativo. A percepção de bem-estar e a sensação de energia também foi algo percebido pelos pacientes. Dessa forma, é possível reafirmar a importância da ligação intestino-cérebro no tratamento de sintomas depressivos por intermédio dos probióticos. Como limitação do estudo, é possível alegar que não se sabe o real efeito dos probióticos e do orato de magnésio separadamente, visto que ambos foram administrados em conjunto, o que reafirma a necessidade de novos estudos na área (BAMBLING *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado em 2017, a fim de avaliar os efeitos nos sintomas de pacientes com ansiedade, foram testadas novas formulações de psicobióticos contendo: $1,5 \times 10^{10}$ UFC (unidade formadora de colônia) de *Streptococcus Thermophilus*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Lactobacillus Bulgaricus*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Lactobacillus Lactis*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Lactobacillus Acidophilus*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de Termófilos *Streptococcus*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Lactobacillus Plantarum*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Bifidobacterium Lactis*; $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *Lactobacillus Reuteri* (COLICA *et al.*, 2017).

Quarenta e cinco participantes foram divididos em 3 grupos aleatórios, nas quais teriam diferentes tipos de tratamento com o intuito de avaliar o mais eficaz nos sintomas: (1) grupo tratado com psicobióticos (3g 1 vez ao dia); (2) grupo tratado com dieta hipocalórica, (3) grupo tratado com a combinação de psicobióticos e dietoterapia hipocalórica. Todos os grupos tiveram alteração na composição corporal, mas de acordo com a escala de Hamilton (escala com 14 itens utilizada para medir a gravidade dos sintomas de pacientes com ansiedade psíquica e somática), a ansiedade foi reduzida de forma significativa nos grupos tratados com psicobióticos e dieta. O estudo de Colica *et al.* (2017) concluiu que a ingestão de probióticos atuantes na parte psíquica por 3 semanas pôde auxiliar positivamente pacientes com obesidade e transtornos no comportamento.

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo pegou 44 adultos com Síndrome do Intestino Irritável (SII) e diarreia ou padrão de fezes mistas na qual tinham ansiedade e/ou depressão leve a moderada. Em 22 foram administrados cepas de bactérias Bifidobactérias Logum (BL) e os outros 22 receberam placebo a fim de analisar os escores de depressão e ansiedade. Em 6 semanas foi averiguado que o probiótico reduziu (em 14 dos 22 pacientes que receberam o BL) os sintomas depressivos e aumentou a qualidade de vida. Observou-se que as bactérias reduziram as respostas a estímulos negativos emocionais em várias áreas do cérebro como amígdalas e região fronto-límbica (PINTO-SANCHEZ, 2017).

Slykerman (2017) em seu estudo randomizado, duplo-cego avaliou o efeito de Lactobacillus Rhamnosus (LR) em mulheres grávidas e no pós-parto para verificar os sintomas depressivos e de ansiedade da mãe no período pós-gestação. O estudo com 423 mulheres foi dividido entre aquelas que receberam o placebo (211 mulheres) e randomizado com LR (212 mulheres), havendo uma melhora significativa do escore de depressão e ansiedade em mães tratadas com o probiótico. Sendo assim, a interpretação do estudo foi que mulheres tratadas durante a gravidez com o LR tiveram atenuação dos sintomas depressivos pós-parto, podendo ser útil na prevenção e tratamento de manifestações de humor depressivos e ansiosos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embasados em tamanhas evidências, é realmente notável o nível de influência que o intestino possui sobre os demais sistemas, com isso, sua homeostase é valiosa, tendo em vista que um desequilíbrio pode desencadear grandes patologias, como a depressão.

Quanto mais se investiga, maior clareza se tem sobre o quanto a microbiota tem um papel primordial para a manutenção da saúde humana, então, tratar uma disbiose é um caminho realmente funcional, levando em consideração o padrão danoso que um grupo maior de bactérias oportunistas pode causar, como maior permeabilidade intestinal, originando um ambiente pró-inflamatório, resistência à insulina, atenuação da produção de neurotransmissores e conseqüentemente redução nas sinapses, dentre outros fatores nos mais diversos sistemas de um

organismo, o que estabelece uma percepção de mal estar generalizado, expandindo assim, as chances de se adquirir novas patologias.

Evidenciando descobertas sobre a depressão, de que esta doença não se trata apenas de uma deficiência de neurotransmissores específicos no cérebro, como a serotonina, mas pode ser fruto de hábitos danosos como dietas pobres em nutrientes e muito densas energeticamente, interferindo sobre o metabolismo de triptofano e conseqüentemente na serotonina advinda do intestino e a comunicação no eixo intestino-cérebro.

Dessa forma surgiu a indagação sobre quais caminhos poderiam ser tomados para tratar desbalanços intestinais a fim de amenizar quadros depressivos. O uso de probióticos e prebióticos se mostrou como um desses caminhos, como analisado anteriormente por grande parcela dos estudos, ou seja, a administração de probióticos por, em média, 8 semanas foi capaz de atenuar alguns sintomas e melhorar a percepção de bem estar dos indivíduos expostos à essa alternativa de tratamento secundário, portanto é de suma importância ressaltar que o uso de probióticos não exclui a necessidade de se continuar com o tratamento inicialmente proposto, todavia, é um grande adjuvante.

Conclui-se que algumas recomendações se fazem imprescindíveis no que tange a atuação dos probióticos no intestino, como escolher cepas de bactérias atuantes de forma simbiótica, como lactobacillus e bifidobacterium; a administração de no mínimo 2 cepas bacterianas como suplementos que mostrou maior celeridade na melhora nos quadros depressivos, assim como a variação destas dentro do prazo estipulado e a alimentação rica em prebiótico funciona como substrato para os probióticos suplementados e advindos da alimentação, desta forma se faz essencial o planejamento dietético com quantidades adequadas de fibras insolúveis e solúveis, macronutrientes e micronutrientes.

Portanto ainda se faz necessário responder algumas perguntas para esclarecer melhor as questões relacionadas aos probióticos e depressão, como qual o tempo de tratamento, quais tipos de cepas são realmente eficazes, quantidade de cepas e bactérias eficientes no tratamento, além se é necessário enfatizar algum macronutriente ou micronutriente para melhorar a eficácia. Contudo deve-se encorajar estudos futuros para responder tais questionamentos.

Já os estudos limitados a essa janela temporal, não encontraram grandes evidências sobre o uso de prebióticos como suplementos, o que leva ao surgimento de novas dúvidas, como por exemplo, se o uso destes deve ser feito de maneira crônica ou se os prebióticos necessitam de uma microbiota intestinal melhor estabelecida, através do uso de probióticos, para fornecer efeitos benéficos ao organismo, com isso, torna-se imprescindível a execução de novos estudos nesta área.

REFERÊNCIAS

1. BAMBLING, M. et al. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 271–274, 2017.
2. BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C. Fibra alimentar - Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 6, p. 397–405, 2013.
3. COLICA, C. et al. Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, 2017.
4. CORYELL, W. Depressão. **Carver College of Medicine at University of Iowa**. 2020. Disponível em: <Depressão - Distúrbios de saúde mental - Manual MSD Versão Saúde para a Família (msdmanuals.com)>. Acesso em: 29/03/2021.
5. DALILE, B. et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology Nature Publishing Group**, 1 ago. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/>>. Acesso em: 17 mar. 2021
6. DONALDSON, G. P.; MELANIE LEE, S.; MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. 2015.
7. FURLANETTO, L. M. BRASIL, M. A. Diagnosing and treating depression in the medically ill. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. Anais. Editora Científica Nacional Ltda, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 29 set. 2020.
8. FURNESS, J. B. et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: Integrated local and central control. [s.l: s.n.]. v. 817.
9. GACIAS, M. et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. **eLife**, v. 5, n. ABRIL 2016, p. 1–27, 2016.
10. HAMMEN, C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 14, p. 1–28, 2018.
11. HEISS, C. N.; OLOFSSON, L. E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 31, n. 5, p. 1–11, 2019.
12. HUANG, R.; WANG, K.; HU, J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients MDPI**, 6 ago. 2016. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC4997396/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)>. Acesso em: 1 out. 2020.
13. HUTTENHOWER, C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207–214, 14 jun. 2012.
14. KAZEMI, A. et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 522–528, 2019.

15. LEVY, M. et al. Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**. Nature Publishing Group, 1 abr. 2017. Disponível em: <www.nature.com/nri>. Acesso em: 11 mar. 2021
16. LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 102, n. January, p. 13–23, 2019.
17. MAES, M. et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. **Journal of Affective Disorders**, v. 141, n. 1, p. 55–62, 1 dez. 2012.
18. MAZGAEEN, L.; GURUNG, P. Recent Advances in Lipopolysaccharide Recognition Systems. 2020.
19. MESSAOUDI, M. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 5, p. 755–764, 14 mar. 2011.
20. MÖHLER, H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. **Neuropharmacology**. Anais. Pergamon, 1 jan. 2012.
21. MORAES, et al. Suplementações com probióticos e depressão: estratégia terapêutica. **Rev Ciênc Med**. 2019; 28(1):31-47. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v28n1a4455>.
22. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Depressão. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 01 de outubro de 2020.
23. PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. DOS S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, 2016.
24. PASSOS, M. DO C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Microbiota intestinal nas doenças digestivas. **Arquivos de Gastroenterologia BEPEGE** - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent., , 1 jul. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000300255&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 15 mar. 2021
25. PERITO, M. E. S.; FORTUNATO, J. J. Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 4, p. 597– 603, 2012.
26. 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**, v. 153, n. 2, p. 448- 459.e8, 1 ago. 2017.
27. RAO, M.; GERSHON, M. D. The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 9, p. 517–528, 2016.

28. RINNINELLA, E. et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 1 jan. 2019.
29. ROMERO, E. et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, v. 107, n. 11, p. 686–696, 2015.
30. SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1–16, 2006.
31. SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **National Center for Biotechnology Information**. Agosto, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>>. Acesso em: 23 de setembro de 2020.
32. 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**, v. 24, p. 159–165, 1 out. 2017.
33. STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Brain Research Elsevier B.V.**, 15 ago. 2018. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6005194/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005194/)>. Acesso em: 22 abr. 2021
34. TORTORA, G. J; DERRICKSSON, B. Princípios da anatomia e fisiologia. 14. ed. **Rio de Janeiro: GEN**, 2016. 894p.
35. VAN HEESCH, F. Inflammation-induced depression. Studying the role of proinflammatory cytokines in anhedonia. **Utrecht University; Utrecht, The Netherlands**. 2014.
36. VERSPREET, J. et al. A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. **Annual Review of Food Science and Technology Annual Reviews Inc.**, 28 fev. 2016. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-food-081315-032749>>. Acesso em: 26 mar. 2021.
37. WACLAWIKOVÁ, B.; EL AIDY, S. Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression. **Pharmaceuticals MDPI AG**, 1 set. 2018. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals>. Acesso em: 17 mar. 2021
38. ZHOU, L.; FOSTER, J. A. Psychobiotics and the gut–brain axis: In the pursuit of happiness. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 715–723, 16 maio 2015.