



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CLAUDIA DANIELLY BATISTA DE SOUZA

**O EFEITO DA DISBIOSE INTESTINAL NA DEPRESSÃO E EM
OUTRAS DESORDENS MENTAIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para obtenção de título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da Prof.^a Msc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA
2021

Agradecimentos

Agradeço a Deus que, com seu cuidado, zelo e paciência foi me guiando, ajudando e cuidando dos mínimos detalhes para que eu chegasse aqui. Tantas lutas vencidas...Agradeço a Ele por ter me dado uma família linda que me apoiou com compreensão e me encorajou.

Meus filhos, Igor e Luca, que, apesar da pouca idade, sempre me incentivaram a não desistir, e foram meu maior incentivo em seguir em frente. Meu esposo que efetivamente sempre apostou em mim, mesmo quando eu mesma não acreditava que seria possível.

Minha mãe, exemplo e incentivo, que mostrou com sua vida, que nunca é tarde para recomeçar. Minhas irmãs, Gizelly e Emanuely que, me acompanharam nesse longo percurso, sempre com otimismo e força.

Agradeço à minha orientadora Prof.^a Fabíola, grande na arte de ensinar, gigante no profissionalismo e um ser humano extraordinário. Obrigada pelo exemplo, dedicação, atenção e orientação a mim prestados. Estendo a todos os docentes na pessoa da professora Fabíola meus sinceros agradecimentos por toda jornada vencida até aqui. Agradeço também a professora Maria Creuza que tanto me incentivou, no decurso dessa graduação, com sua experiência e carinho.

A Bíblia diz que “Um amigo fiel é uma poderosa proteção: quem o achou, descobriu um tesouro.” Eclesiástico 6, 14-17. Eu acredito que amigo é a forma que Deus encontra de nos alcançar de maneira mais concreta e eficaz. Através dos amigos, o Divino nos alcança, materializa-se! Alê, obrigada por me incluir, obrigada pela paciência, pelo exemplo, pelas dicas, por sua capacidade de ensinar, pela sua inteligência e por tanto carinho a mim despendido. Você é diferenciada no mundo acadêmico, tenho muito orgulho de ser sua amiga. Amanda, Luiza, Fê e Alê! Quarteto Fantástico! Vocês me seguraram muitas vezes, principalmente quando minhas forças já haviam acabado, vocês me ensinaram a persistir! Realmente a união de vocês me impulsionou para frente muitas vezes. Tenho enorme gratidão por tudo que fizeram por mim e para mim. Hugo, meu amigo suas palavras de incentivo estão comigo sempre!

E a todos, que direta ou indiretamente me ajudaram a concluir esse curso. A vocês dedico esse Trabalho de Conclusão de Curso. E espero contribuir para um mundo melhor. Muito obrigada! Gratidão!

O efeito da disbiose intestinal na depressão e em outras desordens mentais

Claudia Danielly Batista de Souza¹
Fabiola Fernandes do Santos Castro²

Resumo

Define-se por saúde mental, habilidades que permitem o indivíduo lidar com suas questões pessoais e conviver em sociedade. Diversos fatores influenciam na saúde mental, como sociais e genéticos. Atualmente, estudiosos avaliam os efeitos que o desequilíbrio intestinal exerce sobre os transtornos mentais. O objetivo desse trabalho foi descrever a disbiose intestinal e relacioná-la com o surgimento de desordens mentais. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, abrangendo o período de 2004 a 2021. A microbiota intestinal desempenha funções fundamentais e induz a síntese de neurotransmissores pelo intestino. Como as doenças mentais estão, majoritariamente, relacionadas com a queda na disponibilidade dessas moléculas, entende-se que, nos casos de disbiose, os processos cognitivos são profundamente afetados. É importante conhecer o eixo intestino-cérebro para compreender o porquê de as alterações intestinais promoverem mudanças nas conexões cerebrais. Esse circuito é complexo e, embora existam muitas pesquisas incompletas, percebe-se a relevância dessa comunicação.

Palavras-chave: disbiose, intestino, bactérias, saúde mental, tratamento.

Gut dysbiosis effect on depression and other mental disorders

Abstract

Mental health is defined by the skills that allow an individual to deal with their personal issues and to live in society. Several factors influence on mental health, such as social and genetic. Currently, researchers are evaluating the effects that intestinal imbalance has on mental disorders. The purpose of this work was to describe a gut dysbiosis and to attribute it to the appearance of mental disorders. A bibliographic review was carried out, including literature from the period 2004-2021. The gut microbiota performs fundamental functions and induces the synthesis of neurotransmitters by the gut. As mental illnesses are mostly related to the decrease in the availability of these molecules, it is understood that, in cases of dysbiosis, the individual's cognitive processes are profoundly affected. It is important to know the gut-brain axis to understand why intestinal changes promote changes in brain connections. This circuit is complex and, although there are many incomplete researches, the relevance of this communication is perceived.

Key words: dysbiosis, gut, bacteria, mental health, treatment.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

Em uma sociedade contemporânea globalizada, é imprescindível que o indivíduo saiba conciliar a vida profissional, familiar e pessoal e lidar com o intenso ritmo dos acontecimentos. Para isso, é importante o desenvolvimento de habilidades e competências relacionadas à saúde mental, uma vez que essa influencia diretamente na qualidade de vida. Quando a consolidação dessa capacidade não é feita da maneira correta, o sujeito se torna mais propício a manifestar episódios de estresse, ansiedade, depressão e outros transtornos mentais (UFMG, 2020).

A depressão, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma doença que atinge mais de trezentas milhões de pessoas em todo o mundo. Ela é caracterizada por oscilações de humor, sentimento de vazio, irritabilidade e notáveis variações de comportamento que interferem de forma significativa na capacidade do paciente em realizar atividades cotidianas (APA, 2014). No Brasil, os números são preocupantes já que o país ocupa a segunda posição entre as nações do continente americano com mais casos da doença. Embora seja uma questão de saúde pública muito recorrente, o tratamento dessa patologia possui custo elevado, o que favorece a alta prevalência (FIOCRUZ, 2017; WHO, 2017a).

É difícil precisar a causa de doenças mentais, visto que, segundo estudos, a etiologia é multifatorial e envolve questões não só sociais e psicológicas, como também biológicas e culturais (GUIMARÃES; MOURA; SILVA, 2014; MACEDO *et al.*, 2017; HORNE; FOSTER, 2018). Além dos fatores anteriormente citados há, também, em 40 a 50% dos casos, a influência genética, além do gênero e da idade (MANCHISHI *et al.*, 2018; WINTER *et al.*, 2018). Nos últimos anos, em virtude do aumento de pesquisas acerca do tema, já existem evidências da existência de uma relação entre o sistema nervoso e o trato gastrointestinal (TGI), o que estaria diretamente ligado com a incidência de distúrbios mentais (HORNE; FOSTER, 2018; NADEEM *et al.*, 2019).

A identificação dessa associação fortalece a existência do que os cientistas denominam de “eixo intestino-cérebro”. Essa estrutura é caracterizada pela comunicação bilateral entre o cérebro e o intestino mediada por outros sistemas como, por exemplo, nervoso, endócrino e imunológico. Nesse sentido, a partir das informações recém-descobertas, pode-se afirmar que o intestino pode ser chamado de “o segundo cérebro” (WANG; WANG, 2016; WALLACE; MILEV, 2017; WINTER *et al.*, 2018).

A partir do nascimento de um indivíduo, ou até mesmo antes, ocorre um processo de colonização das mucosas do TGI por uma população variada de microrganismos. Embora seja predominante a presença de bactérias, há também leveduras, vírus e alguns protozoários, os quais coexistem de forma equilibrada para manter a harmonia e homeostasia do organismo

(SLYEPCHENKO *et al.*, 2016; FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017). A composição da microbiota intestinal (MI) sofre influência não só do metabolismo e da dieta, como também da genética, da idade e do ambiente no qual o sujeito vive (MACEDO *et al.*, 2017). Mesmo que haja diferença entre os indivíduos com relação aos microrganismos colonizantes, existe, em mais de 70%, o predomínio de bactérias do gênero *Prevotella*, *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Clostridium* e das enterobactérias (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017; MACEDO *et al.*, 2017).

O fato de a colonização por esses microrganismos ser permanente e constante, favorece de forma considerável a redução de episódios de infecções. Eles exercem uma importante função de proteção, além de serem responsáveis pela obtenção da energia derivada da fermentação de alimentos a qual, sem a sua presença não ocorreria (MADIGAN *et al.*, 2016). Mesmo havendo coesão entre o hospedeiro e os organismos residentes na MI, a sua constituição, de acordo com várias pesquisas, contribui de maneira direta no processo saúde-doença, inclusive na saúde mental. Apesar do caráter particular, existem traços comuns e inerentes os quais são encontrados em pacientes que apresentam transtornos mentais como, por exemplo, em indivíduos autistas. Estudos recentes demonstram que portadores desse comprometimento possuem padrões de bactérias com crescimento exacerbado, o que provoca disfunções gastrointestinais semelhantes (HEBERLING; DHURJATI, 2015; MACEDO *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2018).

Como relatado anteriormente, em uma condição na qual o hospedeiro está saudável, há a manutenção do estado de equilíbrio. Entretanto, no caso de uma disbiose intestinal, a suscetibilidade para o surgimento de doenças aumenta consideravelmente (GUIMARÃES; MOURA; SILVA, 2014; STEER, 2019). Entende-se por disbiose quando há um desequilíbrio na mucosa intestinal o qual provoca diversos prejuízos ao organismo humano. Essa desarmonia pode ocorrer a partir da perda dos microrganismos benéficos ou perda da diversidade microbiana, além do crescimento em excesso de organismos potencialmente prejudiciais (DEGRUTTOLA *et al.*, 2016).

A disbiose tem sido relacionada com várias doenças como, por exemplo, doença inflamatória intestinal (DII), obesidade, distúrbios alérgicos, diabetes mellitus tipo 1, além de doenças autoimunes e neurológicas (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017). Nesse sentido, percebe-se, então, a importância de estudar e pesquisar para afirmar qual é de fato o impacto desse desequilíbrio no Sistema Nervoso Central (SILVA, 2019).

Justifica-se, portanto, a execução do presente trabalho cujo intuito é apresentar os distúrbios mentais como, depressão, ansiedade, entre outros, além de descrever a disbiose

intestinal e seus sintomas mais comuns e relacioná-la com o aparecimento de transtornos mentais.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi realizada no formato de revisão bibliográfica da literatura do tipo narrativa, a qual consiste na escolha de estudos de forma aleatória, sem utilizar fontes pré-estabelecidas e específicas e, por isso, estão submetidas à subjetividade do autor. Essa modalidade de revisão possibilita o desenvolvimento de relações com estudos anteriores e a apresentação de novos pontos de vista (UNESP, 2015).

Para sua realização, foram coletadas informações a partir das bases de dados PubMed (Public Medline), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico, assim como sites institucionais, teses, dissertações e livros. Para a pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave: “disbiose”, “eixo intestino-cérebro”, “doenças mentais”, “diagnóstico”, “microbiota intestinal”, em português e inglês, separadamente e aos pares, com a ajuda do conector “AND/E”.

Foram selecionados os trabalhos publicados entre 2004 e 2021, sendo 112 artigos científicos, 10 sites institucionais e 4 livros nos idiomas português e inglês, disponíveis com texto completo.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Saúde mental e principais transtornos

Define-se por saúde mental, o conjunto de habilidades que o indivíduo desenvolve para ser capaz de lidar com situações desafiadoras e complicadas do seu cotidiano. Nesse sentido, ele consegue dominar e agir diante de imprevistos sem que haja prejuízo para a sua saúde e para a convivência em sociedade (ALVES; RODRIGUES, 2010; WHO, 2017b).

É complicado caracterizar o termo “saúde mental” e identificar o que de fato influencia no seu desenvolvimento. Dessa forma, entende-se que ser saudável mentalmente não está relacionado somente com a inexistência de perturbações mentais, mas sim, com diversas e complexas interações entre fatores sociais, biológicos e psicológicos. A falta desses elementos dificulta a vida do indivíduo em comunidade favorecendo a ocorrência de doenças mentais (ALVES; RODRIGUES, 2010).

A prevalência, em adultos, de desordens mentais é elevada. Estudos afirmam que esse índice é em média de 20% ao ano. Devido a diferenças ligadas ao sexo e a fatores ambientais, quando se avalia os sexos, verifica-se que a chance de ocorrência nas mulheres é duas vezes

maior do que nos homens. Dentre as principais manifestações, destaca-se o transtorno de humor, a ansiedade e a depressão (HIRSCHFELD, 2012; KESSLER; BROMET, 2013; WHO, 2017b; KUEHNER, 2018).

Os sintomas, na maioria das vezes, são inespecíficos e pouco indicativos, o que acaba por atrasar o diagnóstico. No caso dos transtornos de humor, é comum o paciente apresentar mudanças significativas de temperamento, além de alterações no foco e na atenção, na cognição e no ritmo biológico. Já quando se fala em ansiedade, observa-se que o indivíduo desenvolve o hábito de antecipar o acontecimento dos eventos, sempre de uma maneira negativa e, também, manifesta sintomas físicos como, por exemplo, sudorese, dor, aumento da frequência cardíaca e respiratória. Em casos mais graves pode haver perda de consciência e alucinações (BRUNONI, 2008; MALHI; MANN, 2018).

Por outro lado, no caso da depressão, os sintomas podem ser agrupados em emocionais, neurovegetativos e cognitivos. Dentre as queixas clínicas principais, existem aquelas que são mais específicas como anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) e oscilações durante o ciclo sono-vigília, ou seja, períodos em que os sintomas são mais intensos. Além desses sinais, o paciente pode apresentar pensamentos suicidas, sentimento de culpa sobre estar doente e fenômenos neurovegetativos como fadiga, perda de apetite ou peso, e insônia. A partir das informações discutidas, percebe-se que não há nenhuma manifestação patognomônica desses transtornos, uma vez que eles se caracterizam por serem heterogêneos e confusos (MALHI *et al.*, 2014).

Esta variedade de sintomas explica o porquê de as disfunções mentais serem frequentemente esquecidas ou diagnosticadas incorretamente no contato primário entre o paciente e o médico. Uma proporção substancial não é detectada e nem diagnosticada e, portanto, as estatísticas publicadas não refletem totalmente a realidade da doença. Existem outras razões para esta dificuldade do diagnóstico, como as diferenças entre culturas e os tipos de sistemas de saúde, além do estigma que é criado em torno dessas patologias. Falar abertamente sobre elas é um passo importante para facilitar a identificação e o tratamento (THOMBS *et al.*, 2014; REYNOLDS; FRANK, 2016).

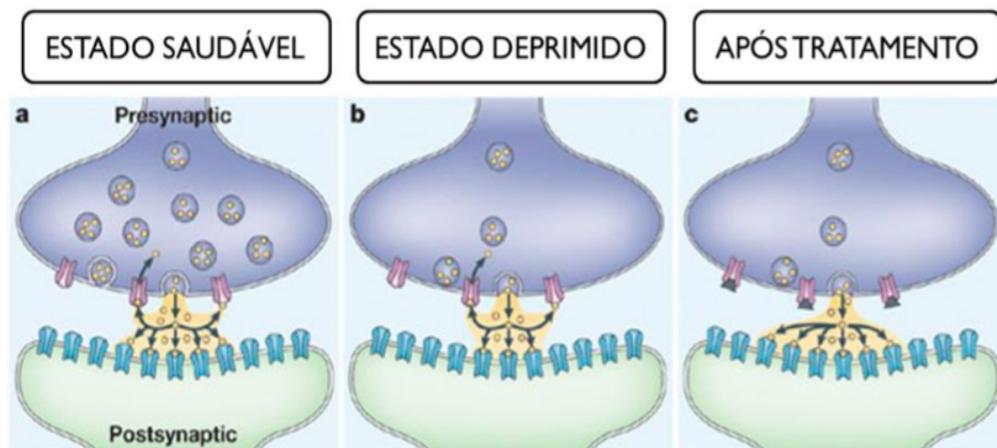
3.1.1 Mecanismos envolvidos na manifestação de doenças mentais

Compreender a fisiopatologia dos principais transtornos mentais é de extrema pertinência para o correto diagnóstico e manejo do paciente. Entretanto, embora esse assunto seja alvo de estudos há muito tempo, ainda não existem certezas quanto ao processo de

desenvolvimento, apenas teorias e hipóteses. Investigações em neurobiologia com o uso de animais já auxiliaram na descoberta de diversos mecanismos, mas esse modelo de pesquisa tem se mostrado difícil com o passar dos anos (NESTLER; HYMAN, 2010).

Com relação à depressão, por exemplo, existem várias linhas de estudo e uma das mais aceitas durante anos é a monoaminérgica. Essa hipótese sugere que uma das explicações para o surgimento da doença seja uma queda na disponibilidade de aminas biogênicas no cérebro, principalmente, de serotonina, dopamina e/ou noradrenalina. Essa teoria foi confirmada a partir do conhecimento sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos, os quais provocam o aumento da quantidade de neurotransmissores disponíveis na fenda sináptica, como mostra a figura 1. Isso é possível pois há inibição do sistema de recaptação ou a redução da atividade enzimática (monoamino oxidase - MAO) responsável por degradar essas moléculas (PEREIRA, 2015).

Figura 1: Representação do mecanismo de ação dos antidepressivos. No caso de um paciente saudável, a disponibilidade de neurotransmissores está em quantidade suficiente, enquanto em um indivíduo doente, eles estão reduzidos. A partir do tratamento com medicamentos, há o bloqueio dos canais de recaptação e a quantidade de aminas a disposição se eleva, o que promove aumento na qualidade de vida do paciente.



Fonte: RIBEIRO, 2015.

No entanto, este modelo não explica a notável variabilidade na apresentação clínica de episódios depressivos e, porque alguns pacientes respondem a um tipo de antidepressivo e outros não. Isso sugere que, provavelmente, a falta de aminas não seja a única explicação biológica para o surgimento de depressão (WILNER; SCHEEL-KRUGER; BELZUNG, 2013). Por isso, foram desenvolvidas outras pesquisas, com ênfase na participação de outros sistemas, como o imune e o endócrino. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) tem sido foco de estudos os quais verificaram uma quantidade aumentada de cortisol plasmático em pacientes

com depressão. Esta diferença ocorre devido a uma combinação entre a liberação excessiva desse hormônio provocada pelo estresse e a queda do mecanismo de feedback inibitório mediado pelo receptor de glicocorticoide (KNORR *et al.*, 2010). Nesse sentido, podem ser verificados diferentes perfis endócrinos conforme o tipo de doença mental (VISMARI; ALVES; NETO, 2008).

Ademais, tem sido avaliada também a influência das citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6, interferon- α e fator de necrose tumoral (TNF- α). Essas substâncias se elevam quando o paciente é exposto a eventos estressantes durante a vida ou quando há alterações nas vias de sinalização intracelular (MAES *et al.*, 2009; MILLER *et al.*, 2009; KASTER *et al.*, 2012). Dessa forma, essas moléculas agem como neuromoduladores, interferindo em aspectos neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos (SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005).

Estudos recentes procuram esclarecer a relação entre estímulos intestinais e a ocorrência de episódios de alterações de humor e, já se sabe que a microbiota intestinal atua no desenvolvimento e funcionamento do eixo HPA. Por esse motivo, é importante conhecer bem o microbioma e quais suas ações, já que estas interferem em várias atividades metabólicas no organismo (MALHI *et al.*, 2018).

3.2 Microbiota intestinal e suas funções

A microbiota intestinal (MI) é composta por milhares de microrganismos, destes existem mais de 160 espécies de bactérias, as quais são divididas em 4 filos principais: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria e Proteobacteria. Os Firmicutes e os Bacteroides constituem os dois filos dominantes na microbiota com representatividade de 60-75% e 30-40% respectivamente. Como em qualquer ecossistema bacteriano, mais de 90% das espécies que compõem a MI não podem ser cultivadas em laboratório, isso porque o ambiente intestinal é pobre em oxigênio e possui propriedades físico-químicas difíceis de caracterizar e reproduzir *in vitro* (LANDMAN; QUEVRAIN, 2016).

A microbiota é particular para cada indivíduo. A sua formação tem início antes do nascimento e seu padrão de composição pode sofrer alterações em razão do tipo de parto, dos hábitos alimentares, das condições de higiene, do estilo de vida da mãe, entre outros. Além disso, ao longo da vida, a constituição dessa estrutura passa por mudanças durante o desenvolvimento do organismo. Nos primeiros anos, essa formação se dá principalmente pela interação entre criança e ambiente, enquanto a partir dos três anos de idade, a MI já se assemelha com a de um adulto. Ao entrar na fase adulta, o microbioma encontra-se relativamente estável

e, quando o indivíduo se aproxima do fim da vida, ocorre um fenômeno conhecido como empobrecimento da microbiota (YARANDI *et al.*, 2016).

O processo de colonização da microbiota nos recém-nascidos ocorre de maneira rápida e simples a partir dos microrganismos existentes na vagina e na região intestinal da mãe. Além disso, a amamentação proporciona também bactérias favoráveis como as Bifidobactérias, entretanto, somente após três anos que a constituição microbioma começa a estabilizar. As bactérias anaeróbias, presentes majoritariamente nos adultos, se desenvolvem mais rápido nas crianças quando o parto realizado é o natural e, no caso do parto cesariano ou prematuro, além do atraso no desenvolvimento, há também uma redução na diversidade microbiana. Embora isso ocorra ainda no início da vida, o indivíduo poderá sofrer influência dessas características durante sua existência como, por exemplo, aumento da suscetibilidade para o surgimento de doenças (GUARALDI; SALVATORI, 2012; YATSUNENKO *et al.*, 2012).

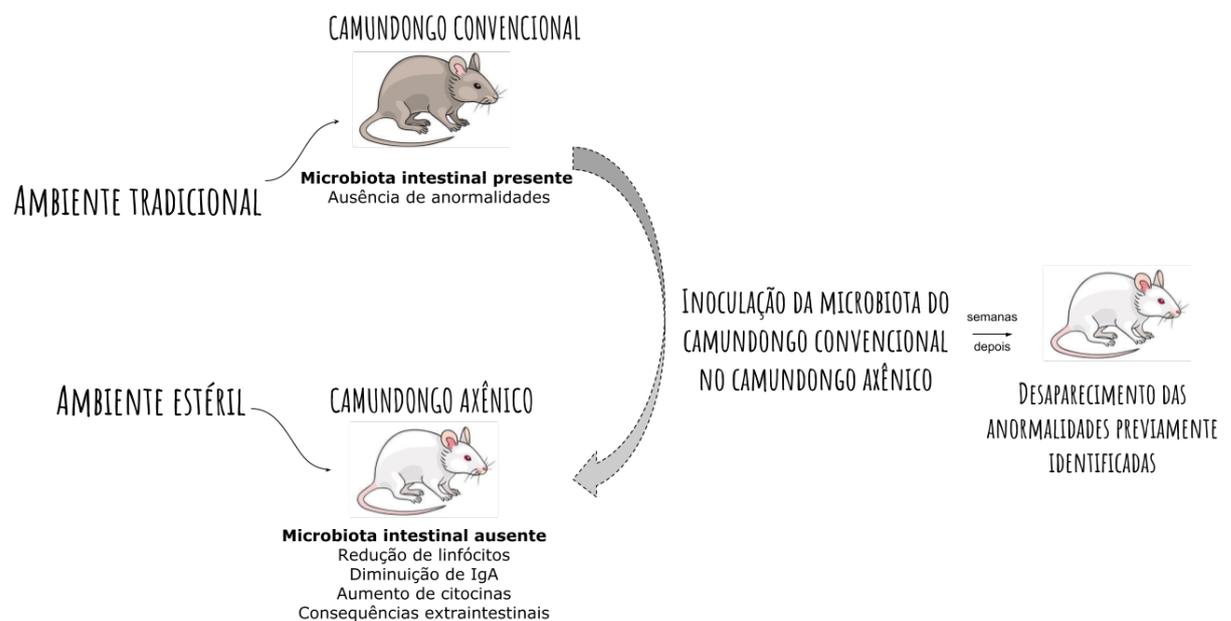
No caso dos idosos, estes acabam por apresentar alterações mais bruscas em relação à microbiota. Como nessa fase há uma redução considerável da imunidade e o aumento da ingestão de medicamentos, a população de bactérias é afetada, isto é, perde a diversidade dos microrganismos componentes. Quando se avalia os idosos que habitam lares de repouso o empobrecimento identificado é ainda maior do que os que ainda moram em suas casas, já que nesse caso, há uma tendência de manutenção da dieta habitual. Nesse sentido, pode-se afirmar que esta faixa etária está muito mais vulnerável à ocorrência de inflamações intestinais e infecções (CLAESSON *et al.*, 2012).

Existem quatro funções principais que o microbioma intestinal desempenha no organismo. A primeira delas é a função de barreira, visto que ela é capaz de produzir muco e bacteriocinas e de estimular a produção de peptídeos antimicrobianos por células epiteliais. Também induz a produção de imunoglobulina A secretora, promove o funcionamento adequado de junções estreitas entre as células epiteliais e compete com os patógenos pelos nutrientes disponíveis, o que dificulta a invasão e infecção por meio desses microrganismos (HOOPER, 2004).

Além de suas propriedades de barreira, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e maturação de sistema imunológico. A descoberta desta função essencial vem da observação das diferenças entre camundongos axênicos os quais são oriundos e mantidos em ambientes estéreis e, portanto, são desprovidos de microbiota e camundongos convencionais que são criados em instalações tradicionais para animais (MACPHERSON; HARRIS, 2004).

A partir dessas análises os pesquisadores verificaram que os ratos axênicos possuíam numerosas anormalidades no sistema imunológico intestinal: hipoplasia das placas de Peyer (estrutura responsável pela vigilância imunológica e resposta imunológica da mucosa), diminuição dos linfócitos intraepiteliais, deficiência de linfócitos T, redução dos níveis de secreção intestinal de IgA e aumento da produção de citocinas. O fato mais relevante identificado nessas observações é que essas consequências não se limitavam ao sistema imunológico intestinal visto que foram visualizadas áreas atrofiadas no baço e nos nódulos linfáticos. Além disso, como bem explicado na figura 2, algumas semanas após inoculação da microbiota de camundongos convencionais nestes camundongos axênicos, todas essas anomalias desapareceram (ROUTHIAU *et al.*, 2009; ATARASHI *et al.*, 2011).

Figura 2: Representação dos estudos envolvendo camundongos sem e com microbiota intestinal para verificar a ação que esta estrutura tem no organismo.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

Outra função importante da MI é a metabólica. Ela desempenha um papel significativo na digestão e absorção de nutrientes que normalmente não são metabolizados pelo organismo. As principais fontes de energia para os microrganismos são carboidratos e proteínas e a origem e quantidade desses substratos disponíveis, depende do indivíduo e de sua dieta, o que constitui um fator capaz de influenciar o equilíbrio dessa estrutura. A conversão destas diferentes moléculas pelas bactérias, por um lado, permite que elas obtenham a energia necessária para o

seu crescimento e, por outro, gera a produção de uma variedade de metabólitos que são absorvidos e úteis para o hospedeiro (LANDMAN; QUEVRAIN, 2016).

A biotransformação só é possível porque os microrganismos realizam fermentação. Diferentes grupos bacterianos que compõem a microbiota possuem atividades complementares e, por isso, formam uma cadeia trófica de degradação das moléculas de carboidratos anaeróbios em metabólitos fermentativos. A primeira etapa é a degradação dos polímeros em fragmentos menores (oligossacarídeos) o que envolve uma grande variedade de enzimas (polissacaridases e glicosidases). Essas moléculas são produzidas por bactérias do grupo denominado "fibrolíticas", pertencentes principalmente aos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* e *Roseburia* (SMITH *et al.*, 2013).

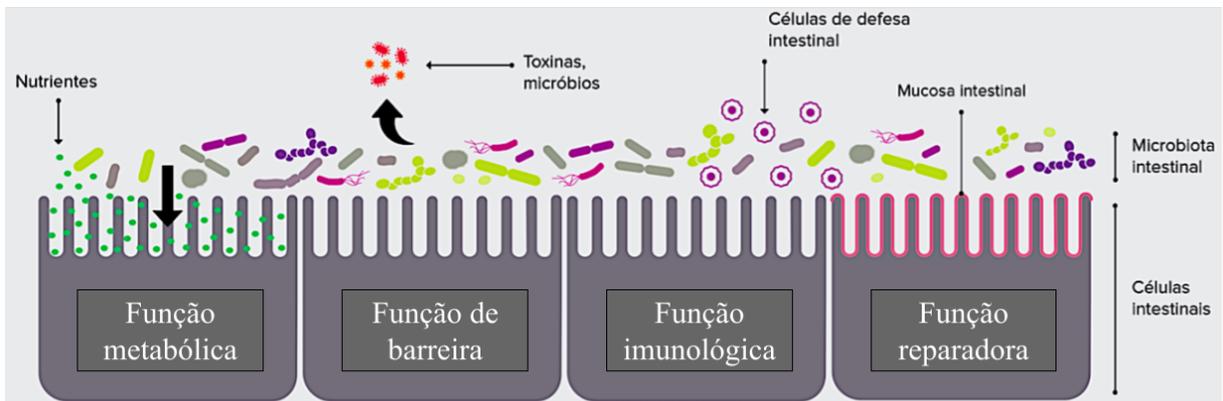
As bactérias glicolíticas convertem os carboidratos em piruvato pela via da glicólise. Posteriormente, o piruvato é convertido em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produtos da fermentação, por meio de diferentes vias metabólicas. O piruvato pode ser transformado em acetato, propionato e butirato a depender do gênero dos microrganismos envolvidos. Além dos ácidos graxos, o hidrogênio também é produzido em grandes quantidades durante os processos fermentativos. Sua eliminação, essencial para a eficiência do processo, é possível de várias formas. Pode ser excretado pela emissão de gases retais ou pela via pulmonar, mas a maior parte do hidrogênio é convertido *in situ* por bactérias conhecidas como hidrogenotróficas. Os três tipos principais de transformação são: em metano por arqueobactérias metanogênicas (presentes na microbiota do cólon em 30 a 50% dos adultos), em acetato por bactérias acetogênicas e, finalmente, em sulfetos por microrganismos redutores de sulfato (LANDMAN; QUEVRAIN, 2016).

No caso das proteínas, a quantidade metabolizada é bem menor do que os carboidratos, entretanto, é fundamental, visto que elas são a principal fonte de nitrogênio para as bactérias do cólon. Algumas espécies do gênero *Veillonella*, *Fusobacterium* e *Clostridium* não são capazes de degradar os carboidratos e, por isso, necessitam de aminoácidos para a sua sobrevivência. Além dessas espécies, outras denominadas "proteolíticas" também degradam proteínas, embora seja de modo complementar. A partir da produção da enzima protease, é possível hidrolisar essas moléculas em pequenos peptídeos para usá-los como fonte de energia. A reação envolve processos de oxidação e redução e, produz, principalmente, amônia no fim, a qual é tóxica ao organismo humano, mas é excretada na urina (MALHI *et al.*, 2018).

Por fim, a quarta função que a microbiota intestinal desempenha é a de reparação. Ela é responsável por maturar o trato gastrointestinal e manter a mucosa intestinal imunológica conhecida como GALT, a partir da produção de muco e enzimas. O tecido linfóide associado

ao intestino é composto pelas placas de Peyer, linfonodos mesentéricos e folículos linfoides (DELGOBO *et al.*, 2019). Nesse sentido, como visto na figura 3, e considerando o papel fundamental que a MI possui em relação à resposta imune, bem como em várias vias metabólicas essenciais ao hospedeiro, pode-se imaginar o impacto funcional que um desequilíbrio dessa estrutura tem no desenvolvimento de diferentes patologias imunológicas, metabólicas e até neurológicas (LANDMAN; QUEVRAIN, 2016).

Figura 3: Desenho representativo das funções que a microbiota intestinal desempenha no organismo humano: metabólica, de barreira, imunológica e reparadora.



Fonte: Modificado de BIOCODEX, 2021.

3.2.1 Disbiose Intestinal

No ambiente intestinal, normalmente, as bactérias e os outros microrganismos são capazes de conviver harmonicamente, estabelecendo uma relação simbiótica com o hospedeiro, denominada de eubiose. Entretanto, alterações na microbiota podem provocar uma condição de desequilíbrio conhecida como disbiose. Nessa situação, os patógenos protetores não conseguem atuar de forma eficiente e, o indivíduo se torna mais suscetível a infecções (CONRADO *et al.*, 2018; SILVA; VERRUCK, 2021).

É importante reiterar que a composição da microbiota ocorre antes do parto, já na formação do indivíduo e, como essa estrutura possui uma ligação significativa com cérebro, ela também auxilia no seu desenvolvimento. Essa característica é relevante para compreender que certas alterações no microbioma durante as fases iniciais da vida, podem influenciar na manifestação de transtornos mentais no futuro. A infância e adolescência, especificamente, são fases em que há mais dinamismo e vulnerabilidade na constituição da microbiota intestinal e do SNC, de modo que, a sinalização nesse eixo pode ficar prejudicada o que aumenta as chances de ocorrência, a longo prazo, de distúrbios (BORRE *et al.*, 2014; LANDEIRO 2016).

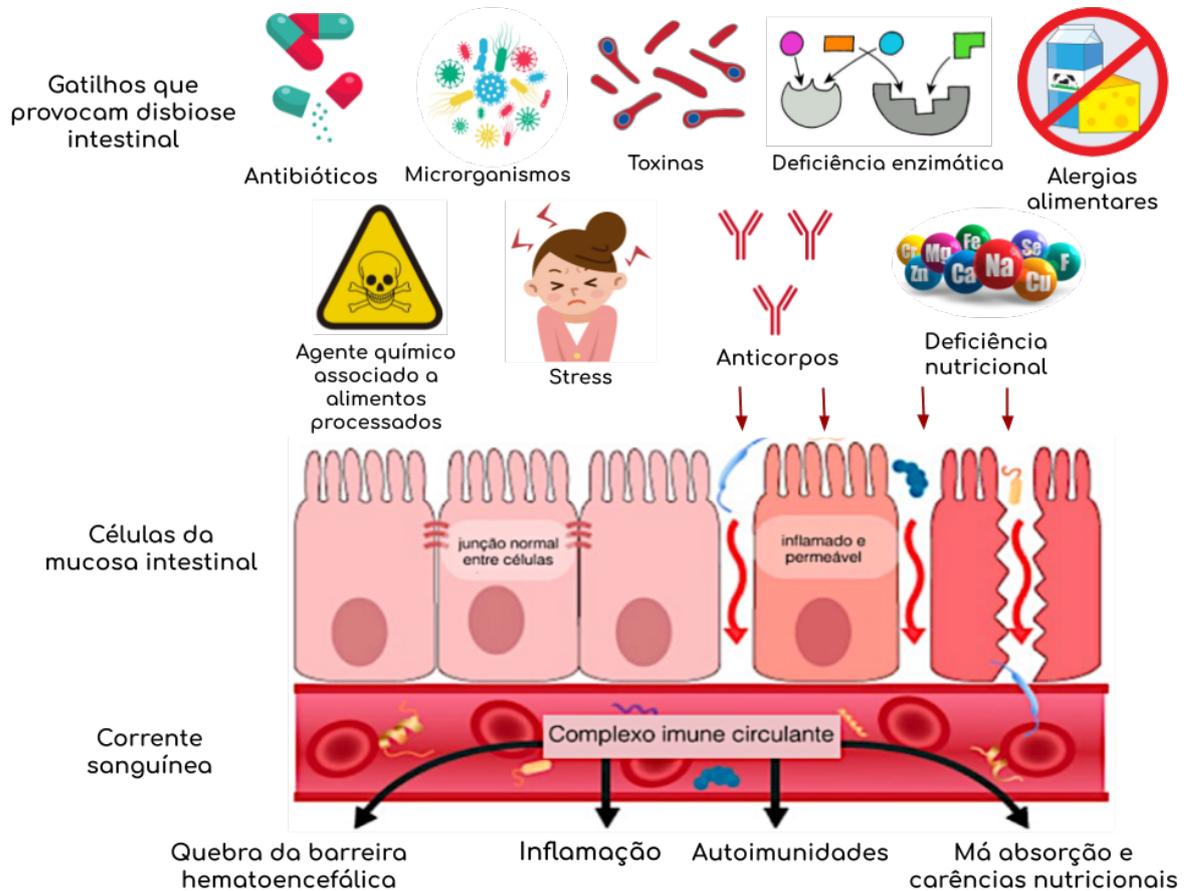
A disbiose intestinal pode acontecer a partir de três mecanismos diferentes, seja pela diminuição no número de bactérias benéficas (como as Bifidobactérias), pelo crescimento demasiado de microrganismos prejudiciais ou até pela redução da variedade bacteriana geral. Na maioria dos casos, o paciente manifesta essas condições simultaneamente (BIEN; PALAGANI; BOZKO, 2013; KNIGHTS; LASSEN; XAVIER, 2013). Em relação aos sintomas é comum que os pacientes apresentem cólicas intensas, gases, constipação intestinal e diarreia (DAVIDSON; CARVALHO, 2008).

Dentre os fatores que contribuem para o desenvolvimento desse desequilíbrio, destaca-se o uso frequente de antibióticos, anti-inflamatórios, laxantes, além da má alimentação em que há o consumo exagerado de produtos processados ao invés de crus. Além desses elementos, também pode influenciar no surgimento da disbiose, a presença de doenças como câncer e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), exposição em excesso ao estresse e a toxinas. A faixa etária, o pH do intestino e a condição do sistema imune do hospedeiro também são condições levadas em consideração na avaliação de um paciente com perturbações intestinais (ALMEIDA *et al.*, 2009).

A ingestão de antimicrobianos é um fator relevante para o desenvolvimento da disbiose intestinal. Com o intuito de avaliar os seus efeitos na modificação da microbiota, os estudiosos administraram dois fármacos (neomicina e bacitracina) em animais adultos. Pode-se observar alterações nessa região de modo que a quantidade de bactérias benéficas do gênero *Bacteroides* e *Enterococcus* foi reduzida e os *Lactobacillus* foram eliminados. Essas evidências estavam interligadas com o aumento da hipersensibilidade visceral e distensão colorretal. O desequilíbrio intestinal está ligado também com a hipovitaminose dado que o microbiota é capaz de produzir vitaminas, especialmente as do complexo B (VERDÚ *et al.*, 2006; LANDEIRO, 2016).

A fisiopatologia da disbiose intestinal se relaciona com um quadro inflamatório acentuado. Quando ocorre a quebra da homeostase no intestino, as funções originais da microbiota ficam comprometidas, o que favorece o “ataque” de microrganismos patogênicos, além de haver prejuízo à digestão e à absorção de nutrientes. Com isso, pode haver déficit nutricional e perda de peso embora não seja saudável. Essa condição de desequilíbrio, como mostra a figura 4, provoca aumento da permeabilidade da camada intestinal e, com isso, facilita a entrada de toxinas, bactérias, peptídeos e outras moléculas que ativam o sistema imune de forma exacerbada o que resulta em uma inflamação (ARAÚJO, 2011; SATOKARI *et al.*, 2014; FRANCINO, 2014).

Figura 4: Descrição da síndrome do intestino permeável, condição ocasionada pela disbiose e que favorece a entrada de bactérias, toxinas e outras substâncias prejudiciais ao organismo. Desencadeia também má absorção, perda de peso, inflamação, doenças autoimunes e desordens mentais.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

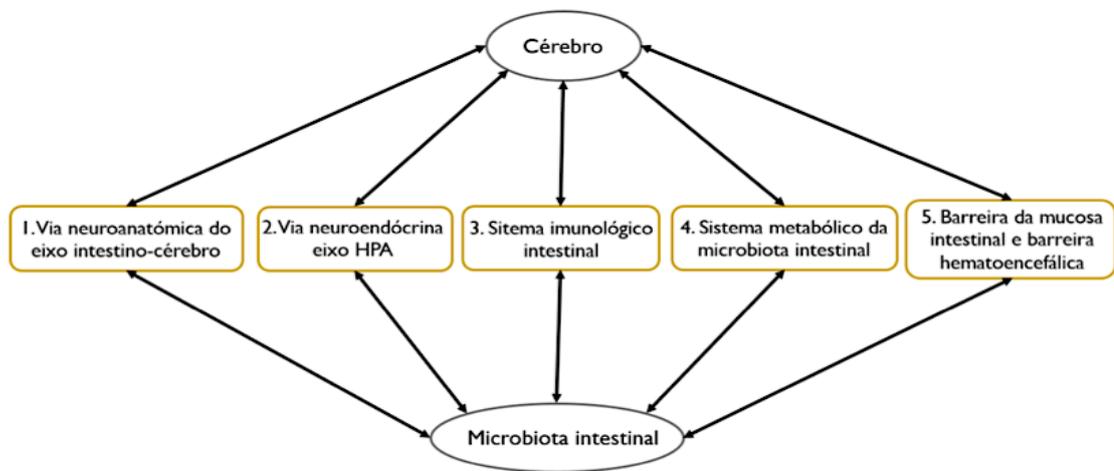
Para compreender exatamente como a disbiose interfere de maneira direta para o aparecimento de problemas mentais, é importante conhecer a relação que o cérebro possui com o intestino. Quando se domina o circuito intestino-cérebro fica mais fácil associar situações em que há instabilidade entre os sistemas com a manifestação de transtornos não só mentais como também em outras áreas do corpo (SILVA; VERRUCK, 2021).

3.3 Conexão intestino-cérebro

O eixo intestino-cérebro é definido como um circuito complexo que envolve interações bidirecionais entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Nervoso Entérico (SNE). Além desses sistemas, também estão inclusos nessa relação a participação dos nervos, gânglios, do sistema imune, endócrino e da barreira da mucosa intestinal e hematoencefálica (BHE), como mostra a figura 5. Embora os mecanismos dessa relação ainda não tenham sido totalmente esclarecidos, já se sabe que ela é de profunda relevância para o desenvolvimento da cognição e

integração com outros processos corporais como, por exemplo, sinalização intracelular e neuroendócrina (CARABOTTI *et al.*, 2015; EL AIDY; DINAN; CRYAN, 2015; FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017; MACEDO *et al.*, 2017).

Figura 5: Formas possíveis de estabelecer uma conexão entre a microbiota intestinal e o cérebro. Em 5, há a representação do sistema de barreira o qual é fundamental para o funcionamento da via neuroendócrina (2), do sistema imunitário (3) e metabólico (4). Os produtos sintetizados por esses sistemas só conseguem atingir a circulação sanguínea e o SNC, a partir da barreira intestinal e hematoencefálica.



Fonte: Adaptado de WANG; WANG, 2016.

Estudos sobre essa conexão têm se tornado cada vez mais comuns nos últimos tempos. Um deles que fez uso de camundongos criados em ambientes estéreis (“germ-free”) conseguiu identificar que a resposta desses animais frente a situações estressantes ativou o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de forma exacerbada, o que estimulou o sistema imunológico a liberar citocinas pró-inflamatórias. Com isso, essas moléculas foram capazes de modificar a permeabilidade intestinal, o que provocou uma condição de disbiose. A partir dessa informação, os pesquisadores colonizaram o intestino dos camundongos com bactérias benéficas e, após um certo tempo, verificaram que a permeabilidade havia sido recuperada e o equilíbrio do organismo restabelecido (WANG *et al.*, 2018).

Entretanto, quando a colonização foi feita com microrganismos patogênicos, pode-se visualizar que o desequilíbrio era ainda maior. Com o prosseguimento dessas pesquisas foi possível demonstrar também que essa capacidade de reversão da resposta ao estresse é perdida com o passar dos anos. Em animais idosos, há redução da plasticidade neural e, mesmo com a introdução dos probióticos, eles não conseguiram melhorar sua qualidade de vida (ZORZO, 2017).

Tendo em vista essas evidências, é notório que, de fato, a microbiota intestinal influencia no comportamento neuronal e na consolidação das emoções. Além de ser importante na produção de diversos neurotransmissores, ela é capaz de controlar e reduzir quadros inflamatórios. A sua interferência vai além de alterar a permeabilidade intestinal e produzir citocinas, já que o microbioma também pode interromper o funcionamento de circuitos neurais e reduzir a síntese de moléculas químicas sinalizadoras quando houver um desequilíbrio na sua ação (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; KELLY *et al.*, 2015; BASTIAANSEN *et al.*, 2020).

A comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC pode acontecer de diversas formas, dentre elas, a partir da produção de metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares e produtos derivados do triptofano. A interação dessas moléculas com as células enteroendócrinas, enterocromafins e com o sistema imunológico produz sinais os quais são capazes de atravessar a barreira intestinal e atingir a circulação sistêmica. Com isso, esses estímulos chegam ao sistema nervoso central e, como conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica, promovem a ativação do funcionamento dos mecanismos de sinalização (MARTIN *et al.*, 2018). Ademais, os AGCC também detêm o potencial de estimular o Sistema Nervoso Autônomo Simpático e a secreção de serotonina pela mucosa, o que interfere na memória e no aprendizado (CARABOTTI *et al.*, 2015).

Além dos ácidos graxos, o metabolismo do triptofano também representa uma importante via de influência que a microbiota tem sobre o SNC. Em geral, a maior parte do triptofano oriundo da dieta (cerca de 95 %) é degradado pela via da quinurenina e apenas uma pequena fração é utilizada na síntese de serotonina (DANTZER *et al.*, 2008). A interferência indireta do microbioma intestinal está relacionada com o controle da disponibilidade do aminoácido e da produção de serotonina e, por isso, dependendo das bactérias envolvidas, a microbiota pode aumentar ou diminuir a produção do neurotransmissor (SARKAR *et al.*, 2018). Nesse sentido, um desequilíbrio na composição dos microrganismos, pode provocar de forma direta ou indireta estados depressivos (KAZEMI *et al.*, 2019).

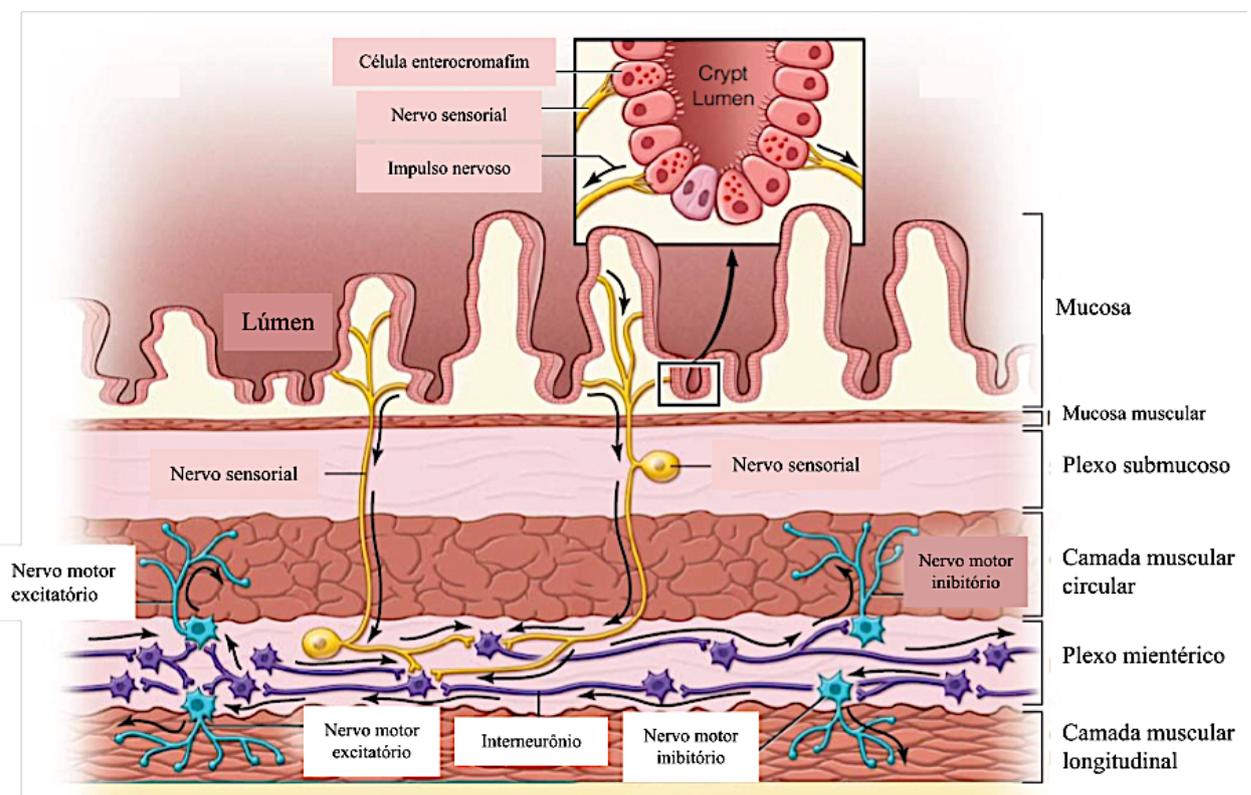
Embora existam muitas formas de estabelecer uma relação entre o SNC e os microrganismos intestinais, a principal, segundo estudos pré-clínicos, é por meio do nervo vago (DINAN; CRYAN, 2017; WINTER *et al.*, 2018). Essa estrutura compreende o décimo par de nervos cranianos e é encarregada de transmitir informações desde o cérebro até o abdome por intermédio, majoritariamente, dos neurônios aferentes (sensoriais). O seu papel é manter a homeostase do organismo a partir do controle de várias funções parassimpáticas, como

comando do humor, respiração, frequência cardíaca, assim como sistema imunológico e digestivo (BREIT *et al.*, 2018; SARKAR *et al.*, 2018; FULLING; DINAN; CRYAN, 2019).

Na região do pescoço, o nervo vago fornece a inervação necessária à maioria dos músculos da faringe e laringe, que são responsáveis pela deglutição e vocalização. No tórax, mantém o principal suprimento parassimpático para o coração, além de estimular a redução da frequência cardíaca. E no intestino, ele é responsável por regular a contração dos músculos lisos e a secreção glandular (BREIT *et al.*, 2018).

Com relação ao Sistema Nervoso Entérico, sabe-se que ele consiste em um plexo nervoso embutido na parede intestinal que se estende por todo o TGI, do esôfago ao ânus. O plexo submucoso, que regula o fluxo sanguíneo gastrointestinal e controla a secreção das células epiteliais e o mientérico, que regula principalmente o relaxamento e a contração da parede intestinal, compõem a estrutura do órgão, como mostra a figura 6 (FURNESS *et al.*, 2014).

Figura 6: Desenho representativo da estrutura do Sistema Nervoso Entérico e dos seus componentes.



Fonte: Modificado de BHARUCHA, 2013.

Existem cerca de 100 a 500 milhões de neurônios sensoriais no SNE os quais interagem com o microbioma intestinal e conseguem produzir mais de 30 tipos de neurotransmissores

diferentes. Dada a complexidade e forma como se organiza esse sistema, pode se dizer que ele representa “o segundo cérebro”, já que são estruturas funcionalmente e quimicamente semelhantes. O intestino interfere em vários processos biológicos que vão desde controle da barreira intestinal até a regulação de respostas entéricas para processos imunológicos, circulação intravascular, secreção de fluidos e íons no epitélio e absorção de nutrientes (BREIT *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018).

Como principal ferramenta de conexão entre esses dois sistemas, o nervo vago atua na transmissão de informações da MI ao sistema nervoso central para que ele promova uma resposta adaptada e a homeostase do organismo seja mantida (DALTON; MERMIER; ZUHL, 2019). Quando, por exemplo, o indivíduo passa por situações de desequilíbrio intestinal, os microrganismos estimulam os neurônios aferentes do sistema entérico os quais excitam o nervo vago que leva esse sinal para o SNC. A partir disso, os mecanismos anti-inflamatórios são ativados para que o equilíbrio seja recuperado. Também pode ocorrer o aumento da mobilidade intestinal e da secreção de muco pelas glândulas (FOSTER; NEUFELD, 2013; BREIT *et al.*, 2018).

Para conseguir interagir com o cérebro, o trato gastrointestinal produz diversas moléculas como hormônios e neurotransmissores como, por exemplo, neuropeptídeo YY, epinefrina, histamina, acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina. É importante ressaltar que, cerca de 95% de toda a serotonina que é sintetizada no organismo vem das células enterocromafins, o que reafirma a sua relevância com relação aos distúrbios mentais (GERSHON; TACK, 2007). Nesse sentido, no caso da depressão, além da doença estar associada com uma redução da diversidade ou da quantidade de microrganismos componentes da microbiota, também tem forte relação com a queda da ação da atividade vagal (DALTON; MERMIER; ZUHL, 2019).

Por outro lado, quando se avalia pacientes com transtorno de ansiedade identifica uma ligação mais forte com o neurotransmissor GABA. Isso porque quando esses indivíduos são colonizados com bactérias benéficas, ocorre um processo de neutralização dos comportamentos a partir de alterações na excitabilidade dos neurônios intestinais e ativação dos receptores cerebrais para o ácido gama-aminobutírico (FOSTER; NEUFELD, 2013).

Embora seja de maneira indireta, existe outra possibilidade para a comunicação entre a microbiota e o SNC e, é por meio do sistema endócrino. Levando em conta que o intestino possui mais de 20 tipos diferentes de células enteroendócrinas, é considerado, portanto, o maior órgão endócrino do corpo. Os metabólitos sintetizados pelas bactérias são capazes, como dito anteriormente, de interferir em vários processos como controle de ingestão de alimentos,

esvaziamento gástrico e equilíbrio energético (LI *et al.*, 2018; MARTIN *et al.*, 2018; TURKIEWICZ; RYU; MAYER, 2019).

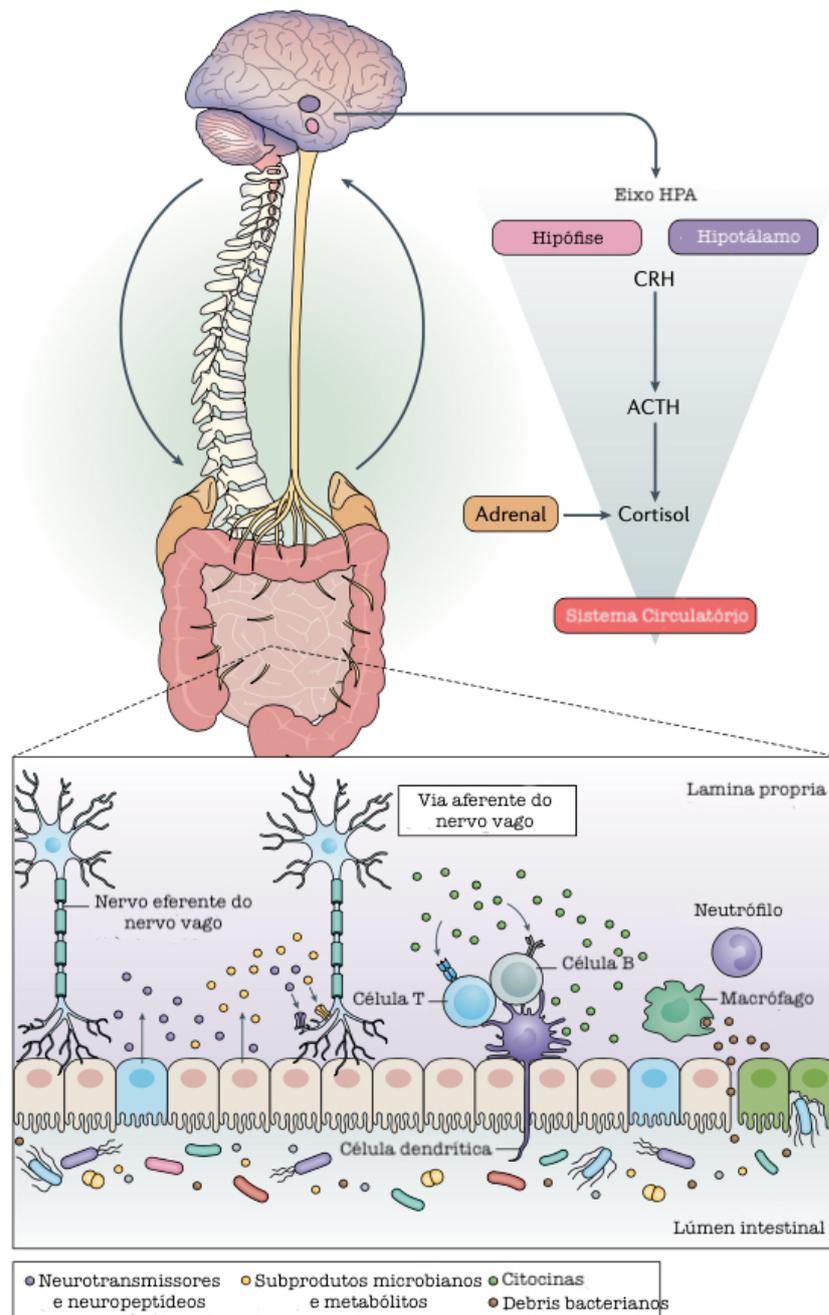
Porém é no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que essa influência é ainda mais significativa. O eixo HPA tem uma atuação muito importante na resposta hormonal frente a condições estressantes e, por isso, também participa do controle do humor. A microbiota intestinal contribui não só para a maturação do sistema endócrino como também impacta no circuito HPA e na organização do feedback para o estresse. Isso acontece mediante a secreção de moléculas neurotransmissoras como cortisol e serotonina (VILAINIĆ *et al.*, 2016).

Quando o indivíduo se encontra em uma condição desconfortável e estressante, mesmo que durante pouco tempo (apenas duas horas são suficientes para alterar o perfil da comunidade microbiana), o hipotálamo identifica e libera corticotrofina (CRH) e o eixo é ativado. Nesse sentido, a CRH estimula a hipófise a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o qual atinge as glândulas adrenais fazendo com que elas produzam cortisol (BREIT *et al.*, 2018). Essa substância é denominada como hormônio do estresse e tem potencial de afetar a funcionalidade de diversos órgãos, do SNC até músculos e ossos. Pacientes portadores de depressão, geralmente, apresentam perturbações no eixo HPA, o que provoca aumento das taxas de CRH e, conseqüentemente, cortisol, além de uma restrição na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (WANG; WANG, 2016).

O BDNF é encontrado principalmente no hipocampo e córtex cerebral e é necessário para o crescimento e manutenção do sistema nervoso central. Isso porque induz a neurogênese e atua também no controle de distúrbios de humor, no desenvolvimento da aprendizagem, na formação da memória, além de participar do reparo, regeneração e diferenciação muscular (AL-QUDAH *et al.*, 2014). A redução dos níveis desse fator está fortemente associada com a manifestação de sintomas do transtorno de ansiedade, depressão e, principalmente, com a existência de doenças inflamatórias intestinais. Além disso, a sua dosagem constante pode ser utilizada como um marcador da evolução da depressão e dos sintomas apresentados embora, não seja útil para diagnóstico (DALTON; MERMIER; ZUHL, 2019).

Com base nas informações discutidas, fica claro a influência que o microbioma intestinal detém sobre o sistema endócrino e, como sua atividade atinge diversos processos biológicos. Do mesmo modo, o eixo HPA e a exposição ao estresse também podem alterar a composição da microbiota, como mostra a figura 7. Diversos estudos comprovaram que a indução de estresse durante a fase inicial da vida, provoca mudanças duradouras no circuito e na MI. Esse fato só reafirma a característica bidirecional que essa relação possui (SILVA, 2019).

Figura 7: Representação do circuito HPA e da conexão entre o nervo vago e o intestino. A microbiota produz compostos como neurotransmissores, aminoácidos e metabólitos. Essas moléculas são capazes de interagir com o sistema imunológico do hospedeiro, influenciar o metabolismo e afetar as células neuronais locais do SNE e as vias aferentes do nervo vago que sinaliza diretamente para o cérebro.



Fonte: Adaptado de MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021.

Por fim, o último mecanismo de interação entre o SNC e a microbiota, é o imunológico. Quando o indivíduo se encontra em uma condição de desequilíbrio ou de estresse, a sinalização imunológica do intestino para o cérebro é mediada por citocinas induzidas pelas bactérias prejudiciais. Essas moléculas podem viajar pela corrente sanguínea e alcançar o cérebro. Evidências científicas indicam uma capacidade de estímulo através da barreira

hematoencefálica e de influência nas regiões cerebrais, como o hipotálamo. A partir da interação com essa estrutura, as citocinas interleucina 1 e 6 ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e ocasionam a liberação de cortisol (EL AIDY; DINAN; CRYAN, 2014; DINAN; CRYAN, 2017). No caso dos microrganismos benéficos, estes conseguem induzir a liberação de moléculas anti-inflamatórias como, por exemplo, a IL-10, na tentativa de recuperar o equilíbrio (LIANG *et al.*, 2018; SARKAR *et al.*, 2018).

Essas substâncias, além do fator de necrose tumoral alfa e a proteína C reativa conseguem provocar uma reação exacerbada do circuito HPA (DASH *et al.*, 2015; DALTON; MERMIER; ZUHL, 2019). Se essas citocinas são encontradas em quantidades elevadas, pode ocorrer uma inibição do mecanismo de feedback negativo do eixo, aumento da permeabilidade da BHE, diminuição na produção de serotonina e aumento da secreção de cortisol, o que resulta em um quadro depressivo. Com o avanço das pesquisas, foi constatado que a administração de moléculas pró-inflamatórias em camundongos provoca o surgimento de condutas depressivas e alterações no ciclo circadiano (FOSTER; RINAMAN; CRYAN 2017).

Uma das formas que a microbiota interage com o hospedeiro é por intermédio dos Toll-Like Receptors (TLRs), proteínas transmembranas que se localizam na superfície das células do sistema imune inato e intervém na produção das citocinas. Situações de desequilíbrio intestinal e mudanças no microbioma provocam alterações na permeabilidade da barreira o que facilita a entrada e circulação de componentes bacterianos tóxicos (WANG; WANG, 2016).

Os lipopolissacarídeos (LPS) constituem a parede celular das bactérias Gram negativas e, ao entrarem em contato com a corrente sanguínea, são identificados pelos TLRs e, dessa forma, induzem a ativação das respostas inflamatórias e imunológicas (WILEY *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2018; SYLVIA; DEMAS, 2018). Uma das linhas principais de estudo sobre a doença inflamatória intestinal constatou que uma microbiota anormal além de ativar respostas imunes inatas, também é capaz de estimular vias sensoriais nociceptivas e provocar dor e desregulação do sistema nervoso entérico (COLLINS; BERCIK, 2009; THEODOROU *et al.*, 2014).

Diante do exposto, pode-se concluir que a forma como a microbiota e a sua composição intestinal interferem no funcionamento do SNC é muito significativa. Os principais mecanismos, como dito anteriormente, são o endócrino, vagal, imunológico e metabólico, embora ainda sejam estudados outros. É importante ressaltar que, assim como os microrganismos modulam respostas neurais, o cérebro também consegue provocar mudanças no intestino, como exemplifica o quadro 1. Nesse sentido, entende-se que qualquer alteração na estrutura da microbiota pode ser suficiente para ocasionar sintomas e doenças relacionadas com o sistema nervoso (CARABOTTI *et al.*, 2015).

Quadro 1: Principais mecanismos que a microbiota intestinal pode exercer sobre o sistema nervoso central e quais as respostas que o cérebro pode enviar para a microbiota no caso de um desequilíbrio no eixo bidirecional.

<p>Da microbiota intestinal ao cérebro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Produção, expressão e turnover de neurotransmissores (serotonina, GABA) e fator neurotrófico (BDNF) Proteção da barreira intestinal e da integridade das junções estreitas Modulação de neurônios aferentes sensoriais entéricos Produção de metabólitos bacterianos Regulação imunológica da mucosa
<p>Do cérebro à microbiota intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alteração na produção de muco e biofilme Alteração na motilidade Alteração da permeabilidade intestinal Alteração na função imunológica

Fonte: Adaptado de CARABOTTI *et al.*, 2015.

3.4 Efeitos da disbiose na saúde mental

Considerando que a microbiota auxilia no funcionamento e maturação do circuito intestino-cérebro, percebe-se que, alterações relacionadas aos microrganismos também impactam no seu desempenho. Ademais, investigações indicam que a inflamação crônica da mucosa TGI promove a ativação de regiões específicas do cérebro como a amígdala e hipotálamo, áreas envolvidas com a saúde mental (WELCH *et al.*, 2005; SILVESTRE, 2015). Por isso que essas mudanças estão associadas com o surgimento de sintomas e distúrbios neurológicos e mentais, além de anorexia, obesidade, além de alterações de humor (CRYAN; O'MAHONY, 2011).

Com a descoberta de que o microbioma intestinal consegue induzir a produção de neurotransmissores como, acetilcolina, noradrenalina, GABA e, principalmente, a serotonina, foi possível estabelecer uma relação entre esses produtos e a saúde mental. Como as doenças mentais estão intrinsecamente associadas com a queda na disponibilidade dessas moléculas, compreende-se que, caso haja perturbações na ação da microbiota, a síntese dos metabólitos é

afetada e o indivíduo pode manifestar sintomas de depressão - redução de serotonina - e ansiedade - queda do ácido gama-aminobutírico e, até, de acordo com estudos recentes, de Alzheimer (HU; WANG; JIN, 2016; SARAIVA; CARVALHO; LANDIM, 2020).

Além da alteração da permeabilidade intestinal, desregulação do eixo HPA e da produção de neurotransmissores, a disbiose também pode influenciar na síntese de citocinas inflamatórias. Essas substâncias interagem com o sistema nervoso parassimpático e os neurônios sensoriais da medula óssea e modulam o sistema nervoso entérico e central os quais respondem a partir de modificações na integridade e funcionalidade da barreira intestinal (LANDEIRO, 2016; MILLER; RAISON, 2016).

Evidências acerca do impacto que o desequilíbrio intestinal exerce sobre a saúde mental surgiram após diversos estudos envolvendo animais e humanos. Em uma dessas pesquisas, foi possível identificar uma relação entre o aumento da presença da bactéria *Clostridium spp* e a manifestação de sintomas neurológicos graves associados ao autismo. A toxina produzida por esse microrganismo provoca repercussões relevantes as quais diminuíram consideravelmente quando o grupo de portadores do transtorno foi tratado com vancomicina, antibiótico amplamente utilizado no combate à infecção pelo *C. difficile* (PARRACHO *et al.*, 2005; CRITCHFIELD *et al.*, 2011).

Nos pacientes portadores desse transtorno, pesquisadores têm analisado não só alterações referentes à composição do microbioma, mas também a quantidade elevada de ácidos graxos de cadeia curta no conteúdo fecal (WANG *et al.*, 2012). Essas substâncias são produtos do metabolismo bacteriano e, além disso, têm potencial de ativação neuronal. O que os estudiosos identificaram é que mudanças na síntese dessas moléculas impactam o SNC e podem desencadear o mecanismo envolvido no autismo (CRYAN; DINAN, 2012). Durante a avaliação nos animais, foram introduzidas na região cerebroventricular doses elevadas de ácido propiônico o qual induziu alterações comportamentais similares às visualizadas no distúrbio (SHULTZ *et al.*, 2009; MACFABE *et al.*, 2011).

Mesmo que tenham sido identificadas relações entre o transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal, os pesquisadores ainda não tem certeza se é o desequilíbrio intestinal que provoca o desenvolvimento da síndrome, ou se é ela que ocasiona alterações no intestino (FINEGOLD *et al.*, 2010). Independente da ordem dos fatores, os estudos realizados foram muito úteis para verificar a existência dessa associação e auxiliar na busca de novas terapias (LANDEIRO, 2016).

Com relação a depressão, sabe-se que além da alta na permeabilidade intestinal e queda na disponibilidade de tirosina, a doença também está relacionada com aumento das citocinas

pró-inflamatórias, principalmente a IL-1, IL-6 e TNF- α . Essas moléculas são fortes moduladores do hormônio liberador de corticotrofina e, conseqüentemente, são capazes de ativar o eixo HPA. A disbiose intestinal pode desencadear a produção dessas citocinas em grande quantidade, o que provoca o surgimento dos sintomas associados à doença (O'BRIEN; SCOTT; DINAN, 2004).

Em estudos envolvendo pacientes com depressão, os humanos e animais foram submetidos a administração de dois tipos de probióticos, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*. Esses compostos promoveram uma redução dos sintomas de ansiedade e depressão tanto nos camundongos quanto nos indivíduos (MESSAOUDI *et al.*, 2011). Foi possível anular a manifestação desses comportamentos, segundo os pesquisadores, porque os probióticos recuperaram a permeabilidade intestinal e causaram uma redução das citocinas e de sua ação inflamatórias (ARSENAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; GILBERT *et al.*, 2013).

Não é só o desequilíbrio relacionado às bactérias que está relacionado com o desenvolvimento de perturbações mentais. Dada a diversidade da composição do microbioma, sabe-se que a interferência nos processos biológicos de outros microrganismos também influencia na saúde mental. O fungo do gênero *Saccharomyces*, por exemplo, está presente em grande quantidade na comunidade, além também do gênero *Candida*. A espécie *Candida albicans* é uma das mais comuns em processos de disbiose e, a alta da sua expressão, ocasiona um acréscimo de moléculas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa e interferon gama (LI *et al.*, 2014; MUKHERJEE *et al.*, 2015).

Por fim, a última desordem mental que será abordada neste trabalho é o Alzheimer. É uma doença neurodegenerativa que provoca, sobretudo, quadros de demência e alterações na memória. Investigações recentes, muitas ainda não concluídas, buscam uma conexão entre a ocorrência da doença e a disbiose intestinal, visto que, como a microbiota também influencia em diversos processos cognitivos, entende-se que alterações nessa estrutura podem abalar o funcionamento do SNC (HU; WANG; JIN, 2016).

Sabe-se que o Alzheimer é um distúrbio multifatorial, no entanto, considerando as características fisiopatológicas do Alzheimer, percebe-se que uma redução da integridade da mucosa e da microbiota pode ser um dos fatores que contribuem para o aparecimento da doença. Em uma dessas pesquisas, foi comparada a quantidade de ácidos graxos polinsaturados presente nos pacientes saudáveis e nos adoecidos e, os estudiosos identificam uma porção, significativamente, menor desse elemento nos indivíduos com Alzheimer (LANDEIRO, 2016).

Níveis reduzidos desses ácidos graxos estão ligados a patologias neurodegenerativas já que essas substâncias colaboram diretamente para a atividade cerebral e neural. Além disso, o principal local de absorção das moléculas de lipídios é justamente o intestino, o que fortalece para a hipótese inicial de que situações em que a microbiota esteja fragilizada a saúde mental do indivíduo pode ser afetada (YEHUDA; RABINOVITZ; MOSTOFSKY, 2005).

Outras evidências reforçam que a permeabilidade intestinal elevada é um dos pontos chave para o desenvolvimento de patologias mentais como o Alzheimer. Nesses indivíduos foram verificadas também altas taxas de LPS (estrutura tóxica das bactérias Gram negativas) e calprotectina fecal (marcador de inflamação intestinal) em relação a pacientes saudáveis (ZHANG *et al.*, 2009; LEBLHUBER *et al.*, 2015). Além disso, nos indivíduos com Alzheimer, os pesquisadores verificaram queda da quantidade do neurotransmissor GABA no córtex frontal, parietal e temporal. A tabela 1 reforça as informações anteriormente relatadas para esclarecer, de maneira objetiva, as circunstâncias identificadas nas desordens e que se associam com a disbiose. Uma vez compreendido que a microbiota é responsável por sintetizar moléculas sinalizadoras, no caso de desregulação do seu funcionamento, os circuitos neurais ficam comprometidos (LANCTÔT *et al.*, 2004; BARRETT *et al.*, 2012; HU; WANG; JIN, 2016).

Tabela 1: Evidências identificadas em pacientes com transtornos mentais que reiteram a hipótese de que a disbiose intestinal é capaz de provocar alterações no sistema nervoso central.

TIPO DE TRANSTORNO	CAUSAS/ EVIDÊNCIAS IDENTIFICADAS QUE SE RELACIONAM COM A DISBIOSE
Autismo	Aumento da presença de <i>Clostridium spp.</i> e sua toxina – sintomas neurológicos Quantidade elevada de AGCC na amostra fecal – substância que promove ativação neuronal
Depressão	Aumento de citocinas – IL-1, IL-6, TNF- α Queda da produção de serotonina pela mucosa intestinal
Ansiedade	Queda da produção de GABA pela mucosa intestinal
Alzheimer	Níveis reduzidos de AGCC - absorção é feita majoritariamente pelo intestino Aumento das taxas de LPS e Calprotectina fecal Queda da produção de GABA pela mucosa intestinal

Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

3.4.1 Diagnóstico e opções de tratamento

O diagnóstico da disbiose intestinal é majoritariamente clínico e envolve a análise da frequência dos seguintes sintomas: constipação crônica, distensão abdominal, flatulência além de outros sinais como variações de humor, cansaço, depressão e coprocultura com resultado positivo para bactérias patogênicas. Embora sejam menos comuns, também podem ser realizados exames físicos que revelam, geralmente, abdome hipertimpânico e dor à palpação.

Independentemente do método utilizado para diagnóstico, é necessário identificar a ocorrência da disbiose, visto que essa condição pode provocar danos relevantes em todo o organismo (ALMEIDA *et al.*, 2009).

Nesse sentido, uma vez feito o diagnóstico, é importante iniciar o tratamento a fim de minimizar as repercussões geradas pela disbiose. O protocolo terapêutico corresponde a duas principais condutas: melhoria na alimentação com a implementação de uma dieta equilibrada (aumento do consumo de fibras e redução de gorduras) associado com probióticos e/ou prebióticos ou a partir do uso de medicamentos. Além dessas medidas, também é imprescindível rastrear quais os gatilhos responsáveis por provocar o desequilíbrio e tentar amenizá-los ou eliminá-los (NEUHANNIG *et al.*, 2019).

O uso oral de probióticos é uma alternativa utilizada para tentar recuperar a homeostase intestinal. São compostos alimentares que contém microrganismos benéficos para o organismo e que são comprovadamente eficazes. Os microrganismos componentes atuam, essencialmente, dificultando a colonização do intestino por bactérias prejudiciais a partir da síntese de moléculas tóxicas, por competição nutricional ou por adesão à mucosa. Além disso, eles favorecem também a redução do pH intestinal (baseado na produção de ácidos orgânicos) que consequentemente diminui a taxa de crescimento de patógenos (MARESE, 2019).

Outras funções relacionadas com os probióticos podem ser descritas como recuperação da ação de barreira e da permeabilidade da mucosa do intestino, modulação da resposta imunológica e redução da produção das citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF- α (CRYAN; DINAN, 2012; AMARETTI *et al.*, 2013; BUTEL, 2014). O consumo de, principalmente, *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* promovem aumento da síntese do neurotransmissor GABA e diminuição da quantidade de cortisol liberada, o que atenua as manifestações de estresse, depressão e ansiedade (BRAVO *et al.*, 2011; MESSAOUDI *et al.*, 2011; BARRET *et al.*, 2012).

Mais uma possibilidade terapêutica são os prebióticos, que distintamente dos probióticos, são moléculas que funcionam como substratos para o desenvolvimento e multiplicação adequada das bactérias benéficas. Essas substâncias agem principalmente na mucosa do intestino grosso e correspondem a hidratos de carbono, majoritariamente, oligossacarídeos e polissacarídeos os quais são resistentes à digestão enzimática da saliva e do intestino e absorvidos e fermentados pelos microrganismos. Nesse sentido, há o surgimento de um ambiente propício para o crescimento de *Lactobacilos* e Bifidobactérias os quais modificam o trânsito intestinal e minimizam os efeitos de produtos tóxicos, além de auxiliar na prevenção de constipação e diarreia (NICHOLSON *et al.*, 2012; AL-SHERAJI, 2013).

Os estudiosos afirmam que as consequências do uso de prebióticos não estão restritas ao intestino, vão além das fronteiras da mucosa. Dentre os principais exemplos desses compostos, destaca-se a inulina, lactulose e o galacto-oligossacarídeo (GOS). No caso do GOS, esse pode ser encontrado no leite materno humano. Os prebióticos podem ter o seu uso combinado com os probióticos, o que caracteriza os simbióticos. Dessa forma, a recuperação do paciente é otimizada, já que os efeitos obtidos são provenientes dos dois tipos de compostos (PANG *et al.*, 2013).

Essa associação é possível pois há uma complementação da ação prebióticos com os probióticos e, por isso, os principais tipos são as Bifidobactérias com o galacto-oligossacarídeo e os lactobacilos com lactitol. Os simbióticos oferecem suporte para sobrevivência dos microrganismos além de auxiliarem na manutenção do equilíbrio dos componentes da microbiota. Outro benefício relacionado ao uso desses compostos pode ser citado como a prevenção de doenças coronarianas visto que eles promovem a eliminação de colesterol e a redução da absorção de glicose (MARESE, 2019).

Por fim, a última classe de compostos que, ainda estão sendo estudados, são os psicobióticos. Basicamente são probióticos, ou seja, dispõem de composição equivalente, mas que possuem sua ação no sistema nervoso avaliada. Têm sido demonstrados como uma alternativa eficiente para indivíduos que manifestam distúrbios mentais uma vez que são capazes de sintetizar moléculas neuroativas e interferir no eixo intestino-cérebro. Dessa forma, melhoram os sintomas de ansiedade, depressão e aliviam as alterações no humor (MISRA; MOHANTY, 2017).

A variação na nomenclatura foi sugerida por Dinan, Stanton e Cryan (2013) para denominar microrganismos vivos que, quando consumidos na dose ideal, proporcionam o restabelecimento da saúde mental. Na sua maioria, como são probióticos, a constituição é de bactérias pertencentes ao gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O uso dos pre e dos probióticos pode ser feito não só para tratamento de distúrbios intestinais, como também para a sua prevenção. Além desses recursos, a ingestão de alimentos fermentados é uma importante via para o tratamento da disbiose (DINAN *et al.*, 2013).

Investigações sobre os efeitos dos produtos fermentados têm mostrado cada vez mais benefícios como, por exemplo, melhoria na memória, na saúde emocional e diminuição da ocorrência de estresse e ansiedade. Dentre os alimentos capazes de promover esses resultados ressalta-se o kefir, o iogurte, o leite e o leite fermentado (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020). É importante a manutenção da mucosa e da microbiota intestinal saudável, um fator significativo

para a prevenção e tratamento de desordens não só no intestino como no organismo (NEUFELD *et al.*, 2011).

Como foi frequentemente discutido nesse trabalho, o intestino é um dos principais órgãos que auxiliam na conservação do equilíbrio corporal. Dessa forma, quando o seu funcionamento se dá de maneira harmônica, todo o organismo tende a permanecer estável. Do contrário, quando ocorrem alterações como a disbiose, por exemplo, a homeostase é afetada e o circuito fica comprometido. Para evitar condições de desequilíbrio, é necessário manter uma dieta equilibrada, praticar exercícios físicos regularmente, evitar o uso excessivo de medicamentos, exposição a toxinas e a situações estressantes (ALMEIDA *et al.*, 2009).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a execução desse trabalho, fica evidente a existência de uma relação entre o surgimento de distúrbios mentais com a disbiose intestinal. Foi possível estabelecer essa ligação a partir das descobertas realizadas sobre o eixo intestino-cérebro, seu funcionamento e o modo com que suas conexões são construídas.

A microbiota intestinal desempenha um papel relevante em vários sistemas corporais como o imunológico, endócrino e nervoso. É capaz de sintetizar moléculas moduladoras como neurotransmissores, citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, além de peptídeos e ácidos graxos. Esses produtos conseguem interferir em vários circuitos metabólicos e, portanto, em casos de desequilíbrio na composição do microbioma, o impacto pode ser identificado na região gastrointestinal bem como em áreas extra intestinais como o cérebro.

É importante ressaltar que muitas pesquisas sobre a relação entre as manifestações depressivas e o sistema intestino-cérebro não foram concluídas, uma vez que ainda estão em fase exploratória. Todas as informações abordadas e discutidas durante o andamento dessa dissertação são referentes a estudos já finalizados, mas entende-se que ainda existirão atualizações pertinentes ao tema.

Nesse sentido, é imprescindível a continuidade desses estudos, já que oferecem cada vez mais informações sobre a fisiopatologia dos distúrbios mentais e auxiliam na busca de intervenções mais eficazes. Uma vez comprovado que a microbiota intestinal influencia no sistema nervoso central, no comando das emoções e no centro cognitivo, percebe-se que podem ser desenvolvidas terapias mais seguras e menos prejudiciais ao indivíduo para tratar esses transtornos. Essas alternativas são fundamentais também para frear as consequências geradas pela disbiose, isto é, podem contribuir para a prevenção de doenças mentais.

A saúde mental é um tema que, embora tenha alcançado um certo protagonismo nos debates atuais, precisa ainda ser muito mais explorado e desvendado. Existe um estigma acentuado, especialmente em determinadas culturas e países, que impede a discussão rotineira acerca das doenças mentais. Essa causa tão séria e que provoca repercussões tão relevantes não só para o organismo do paciente como também para a sua convivência em sociedade, deve ser tratada com relevância.

REFERÊNCIAS

- AIDY, E. S.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 37, n. 5, p. 954-967, maio 2015. Doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.002.
- AIDY, E. S.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 5, n. 146, p. 1-12, abr. 2014. Doi:10.3389/fmicb.2014.00146.
- AL-QUDAH, M. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor enhances cholinergic contraction of longitudinal muscle of rabbit intestine via activation of phospholipase C. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, Bethesda, v. 306, n. 4, p. 328-337, fev. 2014. Doi:10.1152/ajpgi.00203.2013.
- AL-SHERAJI, S. H. *et al.* Prebiotics as functional foods: A review. **Journal of Functional Foods**, London, v. 5, n. 4, p. 1542-1553, out. 2013. Doi:10.1016/j.jff.2013.08.009.
- ALVES, A. A. A.; RODRIGUES, N. F. R. Determinantes sociais e económicos da Saúde Mental. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Porto, v. 28, n. 2, p. 127-131, jul. 2010. Doi: 10.1016/S0870-9025(10)70003-1.
- AMARETTI, A. *et al.* Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. **Applied microbiology and biotechnology**, Berlin, v. 97, n. 2, p. 809-817, jan. 2013. Doi: 10.1007/s00253-012-4241-7.
- APA (American Psychiatric Association). **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5 ed. Artmed: Rio de Janeiro, 2014.
- ARSENEAULT-BRÉARD, J. *et al.* Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 107, n. 12, p. 1793–1799, jun. 2012. Doi:10.1017/S0007114511005137.
- ATARASHI, K. *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. **Science**, New York, v. 331, p. 337-341, jan. 2011. Doi: 10.1126/science.1198469.
- BARRETT, E. *et al.* γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 113, n. 2, p. 411–417, ago. 2012. Doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.

BASTIAANSEN, T. F. S. *et al.* Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, Saint Louis, v. 28, n. 1, p. 26-39, jan. 2020. Doi:10.1097/HRP.0000000000000243.

BHARUCHA, A. E. **Motilidade Gastrointestinal e Distúrbios Funcionais**. 2013. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/6557/motilidade_gastrointestinal_e_disturbios_funcionais.htm. Acesso em: 25 ago. 2021.

BIEN, J.; PALAGANI, V.; BOZKO, P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, London, v. 6, n. 1, p. 53-68, jan. 2013. Doi:10.1177/1756283X12454590.

BIOCODEX. **Microbiota Gastrointestinal**. 2021. Disponível em: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt-pt/intestinal>. Acesso em: 27 ago. 2021.

BORRE, Y. E. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in Molecular Medicine**, Oxford, v. 20, n. 9, p. 509-518, jun. 2014. Doi:10.1016/j.molmed.2014.05.002

BRAVO, J. A. *et al.* Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, set. 2011. Doi:10.1073/pnas.1102999108.

BREIT, S. *et al.* Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. **Frontiers in Psychiatry**, Berna, v. 9, n. 44, p. 1- 15, mar. 2018. Doi:10.3389/fpsy.2018.00044.

BRUNONI, A. R. Transtornos mentais comuns na prática clínica. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 251-263, dez. 2008. Doi: 10.11606/issn.1679-9836.v87i4p251-263.

BUTEL, M. J. Probiotics, gut microbiota and health. **Médecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 44, n. 1, p. 1-8, jan. 2014. Doi:10.1016/j.medmal.2013.10.002.

CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of gastroenterology**, Athens, v. 28, n. 2, p. 203-209, abr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/pdf/AnnGastroenterol-28-203.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2021.

CLAESSON, M. J. *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. **Nature**, London, v. 488, p. 178-184, ago. 2012. Doi: 10.1038/nature11319.

COLLINS, S. M.; BERCIK, P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 136. n. 6, p. 2003-2014, maio 2009. Doi:10.1053/j.gastro.2009.01.075.

- CONRADO, B. A. *et al.* Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, n. 36, p. 71-78, abr. 2018. Disponível em: <http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/1269>. Acesso em: 5 set. 2021.
- CRITCHFIELD, J. W. *et al.* The Potential Role of Probiotics in the Management of Childhood Autism Spectrum Disorders. **Gastroenterology Research and Practice**, Cairo, v. 2011, p.1-8, out. 2011. Doi: 10.1155/2011/161358.
- CRYAN, J.; DINAN, T. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews**, London, v. 13, n. 10, p. 701-712, out. 2012. Doi:10.1038/nrn3346.
- CRYAN, J.; O'MAHONY, S. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 92-187, mar. 2011. Doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x.
- DALTON, A.; MERMIER, C.; ZUHL, M. Exercise influence on the microbiome– gut–brain axis. **Gut Microbes**, Austin, v. 10, n. 5, p. 555-568, jan. 2019. Doi:10.1080/19490976.2018.1562268.
- DANTZER, R. *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 9, n. 1, p. 46-56, jan. 2008. Doi:10.1038/nrn2297.
- DASH, S. *et al.* The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. **Current Opinion in Psychiatry**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 1-6, jan. 2015. Doi:10.1097/YCO.0000000000000117.
- DAVIDISON, P.; CARVALHO, G. Ecologia e Disbiose Intestinal. **Nutrição Clínica Funcional: dos princípios à prática clínica**. São Paulo: Editora Valeria Paschoal, 2008.
- DEGRUTTOLA, A. K. *et al.* Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. **Inflammatory bowel diseases**, New York, v. 22, n. 5, p. 1137-1150, maio 2016. Doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
- DELGOBO, M. *et al.* Gut: Key Element on Immune System Regulation. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 62, n. 5, p. 1-14, jun. 2019. Doi:10.1590/1678-4324-2019180654.
- DINAN, T. G., CRYAN, J. F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 46, n. 1, p. 77-89, mar. 2017. Doi:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
- DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological psychiatry**, New York, v. 74, n. 10, p. 720-726, nov. 2013. Doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- FINEGOLD, S. M. *et al.* Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. **Anaerobe**, London, v. 16, n. 4, p. 444–453, ago. 2010. Doi:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008

FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). **No Dia Mundial da Saúde, OMS alerta sobre depressão**. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www.revistahcsm.coc.fiocruz.br/no-dia-mundial-da-saude-oms-alerta-sobre-depressao/>. Acesso em: 4 ago. 2021.

FOSTER, J. A.; NEUFELD, K. A. M. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, New York, v. 36, n. 5, p. 305–312, maio 2013. Doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.

FOSTER, J. A.; RINAMAN, L.; CRYAN, J. F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. **Neurobiology of Stress**, New York, v. 7, p. 124–136, mar. 2017. Doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001.

FRANCINO, M. Early development of the gut microbiota and immune health. **Pathogens**, Basileia, v. 3, n. 3, p. 769-790, set. 2014. Doi:10.3390/pathogens3030769.

FÜLLING, C.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus... **Neuron**, Cambridge, v. 101, n. 6, p. 998-1002, mar. 2019. Doi:10.1016/j.neuron.2019.02.008.

FURNESS, J. B. *et al.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 817, p. 39-71, jun. 2014. Doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_3.

GERSHON, M. D.; TACK, J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. **Gastroenterology**, New York, v. 132, n. 1, p. 397-414, jan. 2007. Doi:10.1053/j.gastro.2006.11.002.

GILBERT, K. *et al.* Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 109, n. 1, p. 50–56, jan. 2013. Doi:10.1017/S0007114512003807.

GUARALDI, F.; SALVATORI, G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, Lausanne, v. 2, n. 94, p. 1-4, out. 2012. Doi: 10.3389/fcimb.2012.00094.

GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**. 6 ed. Porto: Porto Editora, 2014.

HEBERLING, C.; DHURJATI, P. Novel Systems Modeling Methodology in Comparative Microbial Metabolomics: Identifying Key Enzymes and Metabolites Implicated in Autism Spectrum Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 16, n. 4, p. 8949–8967, abr. 2015. Doi: 10.3390/ijms16048949.

HIRSCHFELD, R. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. **The Journal of clinical psychiatry**, Memphis, v. 73, supl. 1, p. 5-9, 2012. Doi: 10.4088/JCP.11096su1c.01

HOOPER, L. V. Bacterial contributions to mammalian gut development. **Trends in microbiology**, Cambridge, v. 12, n. 3, p. 129-134, mar. 2004. Doi: 10.1016/j.tim.2004.01.001.

HORNE, R., FOSTER, J. A. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, Berna, v. 9, n. 513, p. 1-8, out. 2018. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00513.

HU, X.; WANG, T., JIN, F. Alzheimer's disease and gut microbiota. **Science China Life Sciences**, Beijing, v. 59, n. 10, p. 1006-1023, out. 2016. Doi:10.1007/s11427-016-5083-9.

KASTER, M. P. *et al.* Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor-alpha in mice. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 62, n. 1, p. 419- 426, jan. 2012. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.018.

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**, Edinburgh, v. 38, n. 2, p. 522–528, abr. 2019. Doi:10.1016/j.clnu.2018.04.010.

KELLY, J. R. *et al.* Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, Lausanne, v. 9, n. 392, p. 1-20. Doi:10.3389/fncel.2015.00392.

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The epidemiology of depression across cultures. **Annual review of public health**, Palo Alto, v. 34, p. 119-138, 2013. Doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.

KNIGHTS, D.; LASSEN, K.; XAVIER, R. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. **Gut**, London, v. 62, n. 10, p. 1505–1510, out. 2013. Doi:10.1136/gutjnl-2012-303954.

KNORR, U. *et al.* Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 35, n. 9, p. 1275-1286, out. 2010. Doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.001.

KUEHNER, C. Why is depression more common among women than among men?. **Lancet Psychiatry**, Kidlington, v. 4, n. 2, p. 146-158, fev. 2017. Doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.

LANCTÔT, K. L. *et al.* GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. **Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie**, Ottawa, v. 49, n. 7, p. 439–453, jul. 2004. Doi:10.1177/070674370404900705.

LANDMAN, C.; QUEVRAIN, E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. **La Revue de Médecine Interne**, Paris, v. 37, n. 6, p. 418-423, jun. 2016. Doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012.

LEBLHUBER, F. *et al.* Elevated fecal calprotectin in patients with Alzheimer's dementia indicates leaky gut. **Journal of Neural Transmission**, Vienna, v. 122, n. 9, p. 1319–1322, set. 2015. Doi:10.1007/s00702-015- 1381-9.

LI, Q. *et al.* Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. **Journal of clinical gastroenterology**, New York, v. 48, n. 6, p. 513-523, jul. 2014. Doi:10.1097/MCG.0000000000000035.

LI, Y. *et al.* The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. **Frontiers in Psychiatry**, Berna, v. 9, n. 669, p. 1–11, dez. 2018. Doi:10.3389/fpsy.2018.00669.

- LIANG, S. *et al.* Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 6, p. 1-16, maio 2018. Doi:10.3390/ijms19061592.
- LIN, C. S. *et al.* Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. **Biomedical Journal**, Mumbai, v. 37, n. 5, p. 259-268, out. 2014. Doi: 10.4103/2319-4170.138314.
- MACEDO, D. *et al.* Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 208, p. 22-32, jan. 2017. Doi: 10.1016/j.jad.2016.09.01.
- MACFABE, D. F. *et al.* Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 217, n. 1, p. 47–54, fev. 2011. Doi:10.1016/j.bbr.2010.10.005.
- MACPHERSON, A. J.; HARRIS, N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. **Nature Review Immunology**, v. 4, n. 6, p. 478-485, jun. 2004. Doi: 10.1038/nri1373.
- MADIGAN, M. T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- MAES, M. *et al.* The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression leads for future research and new drug developments in depression. **Metabolic Brain Disease**, New York, v. 24, n. 1, p. 27-53, mar. 2009. Doi: 10.1007/s11011-008-9118-1.
- MALHI, G. S. *et al.* Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity?. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, Carlton South, v. 48, n. 6, p. 542-547, jun. 2014. Doi: 10.1177/0004867413513342.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **Lancet**, London, v. 392, p. 2299-2312, nov. 2018. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- MANCHISHI, S. M. *et al.* Effect of caloric restriction on depression. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Bucharest, v. 22, n. 5, p. 2528– 2535, fev. 2018. Doi: 10.1111/jcmm.13418.
- MARTIN, C. R. *et al.* The Brain-Gut- Microbiome Axis. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 6, n. 2, p. 133–148, abr. 2018. Doi:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- 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. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 105, n. 5, p. 755–764, mar. 2011. Doi:10.1017/S0007114510004319.
- MILLER, A. H. Depression and immunity: A role for T cells?. **Brain, Behavior and Immunity**, San Diego, v. 24, n. 1, p.1-8, jan. 2009. Doi: 10.1016/j.bbi.2009.09.009.

- MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature reviews immunology**, London, v. 16, n. 1, p. 22-34, jan. 2016. Doi:10.1038/nri.2015.5.
- MISRA, S.; MOHANTY, D. Psychobiotics: a new approach for treating mental illness? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 59, n. 8, p. 1230-1236, 2019. Doi: 10.1080/10408398.2017.1399860.
- MORAIS, L. H.; SCHREIBER, H. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 19, n. 4, p. 241-255, abr. 2021. Doi:10.1038/s41579-020-00460-0.
- MUKHERJEE, P. *et al.* Mycobiota in gastrointestinal diseases. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, London, v. 12, n. 2, p. 77-87, fev. 2015. Doi:10.1038/nrgastro.2014.188.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- NADEEM, I. *et al.* Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, Carlton, v. 73, n. 4, p. 154-162, abr. 2019. Doi: 10.1111/pcn.12804.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature neuroscience**, New York, v. 13, n. 10, p. 1161-1169, out. 2010. Doi: 10.1038/nn.2647.
- NEUFELD, K. *et al.* Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. **Communicative & integrative biology**, Austin, v. 4, n. 4, p. 492-494, jul. 2011. Doi:10.4161/cib.4.4.15702.
- NEUHANNIG, C. *et al.* Disbiose Intestinal: Correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional. **Research, Society and Development**, Itajubá, v. 8, n. 6, p. 1- 9, mar. 2019. Doi:10.33448/rsd-v8i6.1054.
- NICHOLSON, J. K. *et al.* Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**, New York, v. 336, n. 6086, p. 1262-1267, jun. 2012. Doi:10.1126/science.1223813.
- O'BRIEN, S. M.; SCOTT, L. V.; DINAN, T. G. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. **Human Psychopharmacology**, Chichester, v. 19, n. 6, p. 397–403, ago. 2004. Doi:10.1002/hup.609.
- PANG, G. *et al.* How functional foods play a critical role in human health. **Food Science and Human Wellness**, Beijing, v. 1, n. 1, p. 26-60, dez. 2012. Doi: 10.1016/j.fshw.2012.10.001.
- PARRACHO, H. M. *et al.* Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. **Journal of medical microbiology**, London, v. 54, p. 987-991, out. 2005. Doi:10.1099/jmm.0.46101-0.
- PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Microbiota intestinal nas doenças digestivas. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 54, n. 3, p. 255–262, jul. 2017. Doi: 10.1590/s0004-2803.201700000-31.
- PEREIRA, L. G. G. **Depressão, o mal do século XXI**: possíveis diagnósticos e tratamentos. 30f. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em

- Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2015. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-A3YF3Z/1/lucelia_tcc.pdf. Acesso em: 6 ago. 2021.
- REYNOLDS, C. F.; FRANK, E. US preventive services task force recommendation statement on screening for depression in adults: not good enough. **Journal of the American Medical Association psychiatry**, Chicago, v. 73, n. 3, p. 189-190, mar. 2016. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3281.
- RIBEIRO, C. M. **Efeitos comportamentais e bioquímicos do ácido ascórbico em modelos de depressão e mania**. 86f. Dissertação (Mestrado) submetida ao Programa de Pós Graduação em Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/135277/334524.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 6 ago. 2021.
- ROUTHIAU, V. G. *et al.* The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. **Immunity**, Cambridge, v. 31, n. 4, p. 677–89, out. 2009. Doi:10.1016/j.immuni.2009.08.020.
- SARAIVA, F. R. S.; CARVALHO, L. M. F.; LANDIM, L. A. S. R. Depressão e disbiose. **Nutrição Brasil**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 175–181, 2020. Doi:10.33233/nb.v18i3.3522.
- SARKAR, A. *et al.* The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. **Trends in Cognitive Sciences**, Kidlington, v. 22, n. 7, p. 611–636, jul. 2018. Doi:10.1016/j.tics.2018.04.006.
- SATOKARI, R. *et al.* Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. **Case Reports in Medicine**, New York, v. 2014, p. 1-7, nov. 2014. Doi:10.1155/2014/913867.
- SCHIEPERS, O. J.; WICHERS, M. C.; MAES, M. Cytokines and major depression. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 201-217, fev. 2005. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- SHULTZ, S. R. *et al.* Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long- Evans rat: further development of a rodent model of autism. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 200, n.1, p. 33–41, jun. 2009. Doi:10.1016/j.bbr.2008.12.023.
- SILVA, C. C. L. **Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro**. 79f. Dissertação (Graduação) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2019. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/88269/1/Documento%20Único%20-%20Catarina%20Cruz%20Lourenço%20da%20Silva%20-%20com%20capa.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2021.
- SLYEPCHENKO, A. *et al.* Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non- Communicable Medical Comorbidities. **Psychotherapy and Psychosomatics**, Basel, v. 86, n. 1, p. 31–46, nov. 2016. Doi: 10.1159/000448957.
- SMITH, P. M. *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, New York, v. 341, p. 569–573, ago. 2013. Doi: 10.1126/science.1241165.

- STEER, E. A cross comparison between Ayurvedic etiology of Major Depressive Disorder and bidirectional effect of gut dysregulation. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, Mumbai, v. 10, n. 1, p. 59-66, jan. 2019. Doi: 10.1016/j.jaim.2017.08.002.
- SYLVIA, K. E., DEMAS, G. E. A gut feeling: Microbiome-brain-immune interactions modulate social and affective behaviors. **Hormones and Behavior**, New York, v. 99, p. 41–49, mar. 2018. Doi:10.1016/j.yhbeh.2018.02.001.
- THEODOROU, V. *et al.* Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. **Gut Microbes**, Austin, v. 5, n. 3, p. 430-436, jun. 2014. Doi:10.4161/gmic.29796.
- THOMBS, B. D. *et al.* There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. **BMC Med**, London, v. 12, n. 13, p. 1-11, jan. 2014. Doi: 10.1186/1741-7015-12-13.
- TORO-BARBOSA, M. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 12, p. 1-31. Doi: 10.3390/nu12123896.
- TURKIEWICZ, J.; RYU, H. J.; MAYER, E. A. Gut microbes and behavior. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, Los Angeles, v. 28, p. 72–77, ago. 2019. Doi:10.1016/j.cobeha.2019.02.004.
- UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais). **O que é saúde mental?**. Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <https://www.ufmg.br/saudemental/saude-mental/o-que-e-saude-mental/>. Acesso em 4 ago. 2021.
- UNESP (Universidade Estadual de São Paulo). **Tipos de Revisão de Literatura**. Faculdade de Ciências Agrônômicas. Botucatu, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-deliteratura.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.
- VERDÚ, E. F. *et al.* Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. **Gut**, London, v. 55, n. 2, p. 182–90, ago. 2006. Doi:10.1136/gut.2005.066100.
- VISMARI, L.; ALVES, G. J.; NETO, J. P. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.35, n. 5, p.196-204, 2008. Doi: 10.1590/S0101-60832008000500004.
- VILAINIĆ, J. V. *et al.* Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. **Current Neuropharmacology**, San Francisco, v. 14, n. 8, p. 952–958, 2016. Doi:10.2174/1570159x14666160526120928.
- WALLACE, C. J. K.; MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. **Annals of General Psychiatry**, London, v. 16, n. 14, p. 1-10, mar. 2017. Doi: 10.1186/s12991-017-0138-2.
- WANG, H. X.; WANG, Y. P. Gut microbiota-brain axis. **Chinese Medical Journal**, Pequim, v. 129, n. 19, p. 2373-2380, out. 2016. Doi: 10.4103/0366-6999.190667.

WANG, L. *et al.* Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 57, n. 8, p. 2096–2102, ago. 2012. Doi:10.1007/s10620-012-2167-7.

WANG, S. *et al.* Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Fayetteville, v. 95, p. 191–201, dez. 2018. Doi:10.1016/j.neubiorev.2018.09.002.

WELCH, M. G. Brain effects of chronic IBD in areas abnormal in autism and treatment by single neuropeptides secretin and oxytocin. **Journal of molecular neuroscience**, v. 25, n. 3, p. 259–274, 2005. Doi:10.1385/JMN:25:3:259.

WHO (World Health Organization). **Depression**. Genebra, 2017a. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

WHO (World Health Organization). **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Genebra, 2017b. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2021.

WILEY, N. C. *et al.* The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 95, n. 7, p. 3225–3246, jul. 2017. Doi:10.2527/jas.2016.1256.

WILNER, P.; SCHEEL-KRUGER, J.; BELZUNG, C. The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, New York, v. 37, n. 10, p. 2331–2337, dez. 2013. Doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.007.

WINTER, G. *et al.* Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. **Reviews in the Neurosciences**, London, v. 29, n. 6, p. 629–643, ago. 2018. Doi:10.1515/revneuro-2017-0072.

YARANDI, S. S. *et al.* Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Seoul, v. 22, n. 2, p. 201–212, abr. 2016. Doi:10.5056/jnm15146.

YATSUNENKO, T. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, New York, v. 486, p. 222–227, jun. 2012. Doi:10.1038/nature11053.

YEHUDA, S.; RABINOVITZ, S.; MOSTOFSKY, D. I. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. **Neurobiology of Aging**, New York, v. 26, supl. 1, p. 98–102, dez. 2005. Doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.013.

ZHANG, R. *et al.* Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (sALS). **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 206, n. 1, p. 121–124, jan. 2009. Doi:10.1016/j.jneuroim.2008.09.017.