

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI

MICROBIOTA INTESTINAL: INFLUÊNCIA NA DEPRESSÃO

Lages, SC

2019

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI

MICROBIOTA INTESTINAL: INFLUÊNCIA NA DEPRESSÃO

Projeto de trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário Unifacvest como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Nádia Webber Dimer

Coorientadora: Prof^a Dr^a Julia Fioravante

Lages, SC

2019

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI

MICROBIOTA INTESTINAL: INFLUÊNCIA NA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário FACVEST - UNIFACVEST como requisito para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof^a Dr^a Nádia Webber Dimer
Coorientadora: Prof^a Dr^a Julia Fioravante

Lages, SC ____/____/2019. Nota _____

Júlia Fioravante
Coorientadora

Nádia Webber Dimer
Coordenadora do Curso de Nutrição

Lages, SC
2019

MICROBIOTA INTESTINAL: INFLUÊNCIA NA DEPRESSÃO

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI ¹

PROF^a. DRA. NÁDIA WEBBER DIMER ²

PROF^a. DRA. JÚLIA BORIN FIORAVANTE ³

RESUMO

A microbiota intestinal, adquirida no período pós-natal, é composta por grande diversidade de bactérias que desempenham diferentes funções no hospedeiro humano, entre elas a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e modulação do sistema imune. O conteúdo bacteriano intestinal ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que é influenciado por fatores internos e principalmente externos que modulam a maturação e a função das células imunitárias residentes no tecido no Sistema Nervoso Central e desempenham um papel importante nas interações intestino-cérebro. Estudos indicam que a microbiota intestinal difere em indivíduos com depressão e indivíduos saudáveis. Há evidências de que as relações entre um intestino saudável são em parte mediadas pela composição de bactérias intestinais, sendo a disbiose um possível fator para o desenvolvimento da depressão. Conhecimentos sobre a microbiota poderão reverter em diferentes estratégias para manipular as populações bacterianas e promover saúde. Esta revisão aborda a relevância do conhecimento sobre a microbiota intestinal, assim como mecanismos fisiopatológicos da depressão e os possíveis tratamentos para a modulação intestinal.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Depressão. Modulação Intestinal. Ácidos Graxos de Cadeia Curta.

¹ Acadêmico do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduada em Nutrição pela Universidade do Extremo Sul Catarinense, Mestrado/ Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul (UNESC).

³ Bacharelada em Nutrição pela Universidade de Santa Maria. Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Pelotas. Doutoranda em Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.

GUT MICROBIOTA: INFLUENCES ON DEPRESSION

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI ¹

PROF^a. DRA. NÁDIA WEBBER DIMER ²

PROF^a. DRA. JÚLIA BORIN FIORAVANTE ³

ABSTRACT

The intestinal microbiota, acquired in the postnatal period, is composed by a great diversity of bacteria that perform different functions in the human host, among them the absorption of nutrients, protection against pathogens and modulation of the immune system. Gut bacterial content is not yet fully understood, but is known to be influenced by internal and primarily external factors that modulate the maturation and function of tissue-resident immune cells in the Central Nervous System and perform an important role in gut-brain. Studies indicate that the gut microbiota differs in individuals with depression and healthy individuals. There is evidence that the relationships between a healthy bowel are partly mediated by the composition of intestinal bacteria and dysbiosis is a possible factor for the development of depression. Knowledge about the microbiota may reverse in different strategies to manipulate bacterial populations and promote health. This review approaches the relevance of knowledge about gut microbiota as well as pathophysiological mechanisms of depression and possible treatments for intestinal modulation.

Keywords: *Gut microbiota. Depression. Bowel Modulation. Short Chain Fatty Acids.*

¹Student of the Nutrition Course at UNIFACVEST University Center.

² Graduated in Nutrition from the University of Far South Catarinense, Master / Doctorate in Health Sciences from the University of Far South (UNESC).

³ Bachelor in Nutrition from the University of Santa Maria. Master in Food Science and Technology from the Federal University of Pelotas. PhD Student in Food Science and Technology, Federal University of Pelotas Acadêmico do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIFACVEST.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Alteração da barreira intestinal pelo muco.....	14
Figura 2 -	A microbiota intestinal e o desenvolvimento da doença.....	15
Figura 3 -	Disfunção da barreira intestinal pela dieta pobre em fibra.....	19
Figura 4 -	Eixo cérebro-microbiota intestinal.....	21
Figura 5-	Como os neurotransmissores no lúmen intestinal podem influenciar o SNC.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	5-Monofosfato-Adenosina Proteína Quinase Ativada
APA	Associação Americana de Psicologia
ATP	Adenosina Trifosfato
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BGOS	β - Galacto Oligossacarídeo
CRH	Corticotropina
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ENS	Sistema Nervoso Entérico
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
GLP1	Peptídeo Tipo Glucagon
HPA	Hipotálamo - Hipófise - Pituitária
IL-6	Interleucina 6
LPS	Lipopolissacarídeo
MGB	Microbiota-Gut-Brain
NGF	Fator de Crescimento Nervoso
PCR	Proteína C Reativa
PYY	Peptídeo YY
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 PROBLEMA.....	9
1.2 JUSTIFICATIVA.....	10
1.3 OBJETIVO.....	10
1.3.1 Geral	10
1.3.2 Específico	10
1.4 HIPÓTESE.....	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1 DEPRESSÃO.....	12
2.2 MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
2.2.1 Distúrbios na Estrutura da Barreira Intestinal	13
2.2.2 Alteração da Microbiota Intestinal	14
2.2.2.1 Disbiose.....	14
2.2.3 Ácidos Graxos de Cadeia Curta no Intestino	15
3 METODOLOGIA DE PESQUISA	17
4 RESULTADO E DISCUSSÃO	18
4.2 TERAPIAS ATUAIS VIA MODULAÇÃO INTESTINAL	25
4.2.1 Dieta	25
4.2.2 Prebióticos /Probióticos/ Psicobióticos	26
4.2.3 Transplante Fecal	27
CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMA

O eixo intestino – cérebro refere-se à sinalização bidirecional de mecanismos entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC) através de vias neuro-humorais complexas, os sinais do cérebro podem alterar as funções sensorio-motoras e secretórias do intestino, e inversamente, sinais aferentes viscerais originários do trato gastrointestinal pode modular a função cerebral (DALILE *et al.*, 2019)

A microbiota intestinal tem características pessoais para cada indivíduo, é o habitat de um vasto número de bactérias, consistindo de uma mistura especial de espécies bacterianas que vivem nos intestinos, agora referido como o microbioma intestinal. A microbiota intestinal contribui para o metabolismo do hospedeiro por vários mecanismos, incluindo aumento da captação de energia a partir da dieta, modulação do metabolismo lipídico, função endócrina alterada e aumento do tônus inflamatório (FUNG, OLSON e HSIAO, 2017).

A diversa coleção de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal influencia profundamente muitos aspectos da fisiologia do ser hospedeiro, incluindo o metabolismo de nutrientes, resistência a infecções e desenvolvimento de sistema imune. O eixo intestino-cérebro demonstra um papel crítico para a microbiota intestinal no desenvolvimento do cérebro em seu comportamento e o sistema imunológico está emergindo como um importante regulador dessas interações (GONÇALVES *et al.*, 2016).

As bactérias intestinais modulam a maturação e a função das células imunitárias residentes no tecido no SNC. Bactérias também influenciam a ativação de células imunes periféricas, que regulam respostas a neuroinflamação, lesão cerebral, autoimunidade e neurogênese. Assim, tanto a microbiota intestinal quanto o sistema imune estão implicados na etiopatogênese ou manifestação de doenças neurodesenvolvimentais, psiquiátricas e neurodegenerativas, como o transtorno do espectro autista, depressão e doença de Alzheimer (SANTOS *et al.*, 2013).

Existe agora um grande volume de evidências para apoiar a visão de que o sistema imunológico é um caminho chave de comunicação entre o intestino e o cérebro, que desempenha um papel importante em psicopatologias.

Os múltiplos mecanismos propostos subjacentes à relação microbiota intestinal – cérebro inclui a comunicação através do nervo vago (FORSYTHE, KUNZE, 2013), do sistema imunológico (FUNG, OLSON e HSIAO, 2017), do sistema endócrino (NEUMAN *et al.*, 2015), e de produtos químicos neuroativos de derivados microrganismos (LYTE, 2013).

Qual o impacto da disbiose do hospedeiro em relação a depressão? Como o intestino influencia a saúde do cérebro? Muitas perguntas são relevantes atualmente quando se trata de doenças neuro comportamentais que muitas vezes não são devidamente compreendidas e que demonstram as diferenças substanciais e marcantes na composição da microbiota intestinal dos pacientes que apresentam a doença e como possíveis intervenções microbianas podem alterar o andamento da doença.

Nesta revisão, considerado o papel da disbiose para contribuir com as doenças neuro comportamentais com importante comunicação com a microbiota intestinal na depressão. Finalmente, discutirei a possível modificação do microbioma intestinal para proporcionar benefícios clínicos no contexto da função cerebral alterada.

1.2 JUSTIFICATIVA

O reconhecimento que a microbiota intestinal afeta a atividade do sistema nervoso central do seu hospedeiro nos leva a crer que o eixo microbiota- intestino- cérebro (MGB do inglês Microbiota-Gut-Brain) gera impactos potenciais e significativos na saúde global, gerando novas concepções para intervenções terapêuticas e preventivas.

A microbiota intestinal pode alterar os níveis de citocinas circulantes que por sua vez podem ter efeitos marcantes sobre diversas funções cerebrais e contribuição para a fisiopatologia dos transtornos de humor entre outros distúrbios neurocomportamentais (CARREIRO, 2014).

1.3 OBJETIVO

1.3.1 Geral

Estudar a influência da microbiota intestinal na depressão, doença de transtorno mental do sistema nervoso central.

1.3.2 Específico

- Caracterizar a construção e funções da microbiota intestinal.
- Compreender a disbiose e possíveis causas.
- Entender a ligação entre a microbiota intestinal e sistema imune.
- Conectar microbiota intestinal e a depressão.
- Discutir possíveis intervenções microbianas intestinais.

1.4 HIPÓTESE

O estudo sobre a microbiota intestinal tornou-se relevante com as descobertas sobre a sua dinâmica relação a homeostasia de cada ser individual. O aumento do conhecimento sobre a microbiota intestinal que desempenha uma série de funções essenciais e benéficas tem crescido dramaticamente nos últimos anos e levou ao surgimento da hipótese de que o estado de disbiose favorece e pode levar ao desenvolvimento de várias doenças ligadas ao sistema nervoso central como a depressão.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DEPRESSÃO

A depressão é um transtorno comum em todo o mundo, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele. A condição é diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana, especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica condição de saúde. Ela pode causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

De acordo com a Associação Americana de Psicologia (APA, 2019), os transtornos depressivos podem ser classificados de diferentes formas de acordo com DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a depressão mais comum é classificada e chamada de transtorno depressivo maior.

Os transtornos depressivos leves, moderados ou graves, com ou sem sintomas psicóticos, caracterizam-se pela presença de humor depressivo, perda de interesse e prazer, falta de energia, sentimento de culpa ou de baixa autoestima, distúrbios do sono ou de apetite e baixa concentração (SANTOS *et al.*, 2013).

Há evidências de que a presença de depressão aumenta o risco de várias doenças cardiovasculares, incluindo infarto, acidente vascular cerebral hemorrágico e doença arterial periférica, podendo ser considerada um fator independente tão importante quanto os clássicos fatores de risco para doenças crônicas (DASKALOPOULOU *et al.*, 2016).

Quanto aos comportamentos de saúde, a associação com quadros depressivos tem sido evidenciada para atividade física e sedentarismo, consumo de risco de álcool, tabagismo e hábitos alimentares (BARROS *et al.*, 2017).

A doença afeta 4,4% da população mundial e 5,8% dos brasileiros, segundo dados da OMS e apontam um crescimento de 18,4% de casos relatados nos últimos dez anos com prevalência no sexo feminino. No Brasil são mais de 11,5 milhões que sofrem com este problema. Segundo dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos, que têm 5,9% de depressivos. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019)

De acordo com Agusti, *et al.* (2018), estudos epidemiológicos indicam que a obesidade esta associada a um maior risco de desenvolver depressão e ansiedade e vice versa. Essas associações entre patologias que presumivelmente tem etiologias diferentes sugerem mecanismos patológicos compartilhados. A microbiota intestinal é um fator mediador entre as pressões ambientais (por exemplo, dieta, estilo de vida) a fisiologia do hospedeiro, e sua alteração pode explicar parcialmente o vínculo entre essas patologias. Sabe-se que os padrões alimentares ocidentalizados são uma das principais causas da epidemia da obesidade, que também promove a disbiose na microbiota intestinal.

Há uma série de evidências que mostram alterações químicas no cérebro do indivíduo deprimido, principalmente com relação aos neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e, em menor proporção, dopamina), substâncias que transmitem impulsos nervosos entre as células. Ao contrário do que normalmente se pensa, os fatores psicológicos e sociais muitas vezes são consequências e não causa da depressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

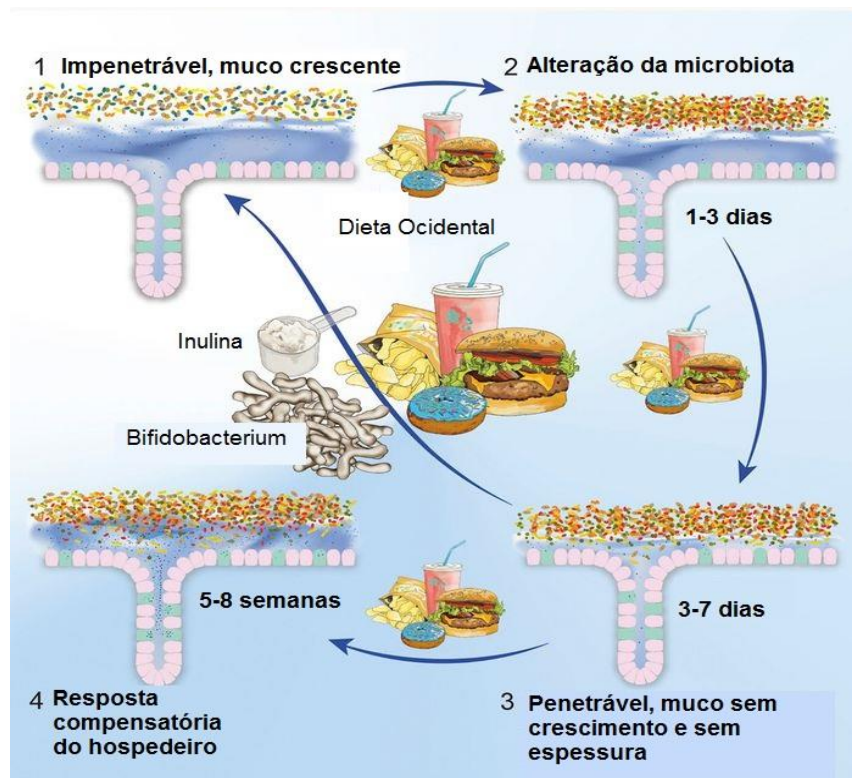
2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

2.2.1 Distúrbios na Estrutura da Barreira Intestinal

A parede intestinal possui quatro camadas: mucosa, submucosa, camada muscular e serosa. A camada de muco, formada através da polimerização de mucinas, é responsável por manter a barreira intacta, pois tem a forma de um gel que se expande ao longo do lúmen que protege o epitélio e impede a invasão de bactérias (GEREMIA *et al.*, 2014).

Para Schroeder, *et al.*(2018), a dieta afeta fortemente a composição da microbiota intestinal e as bactérias intestinais podem influenciar a camada de muco colônico (Figura 1) , uma barreira física que separa trilhões de bactérias intestinais do hospedeiro onde o estudo demonstrou que os ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras têm uma composição microbiota colônica alterada que causa maior penetração de microrganismos e uma taxa de crescimento reduzida da camada interna de muco. Sua hipótese é que a presença de bactérias distintas é crucial para o funcionamento adequado do muco.

Figura 1 - Alteração da barreira intestinal pelo muco



Fonte: Adaptado de SCHROEDER, *et al.* (2018)

A segunda linha de defesa à invasão bacteriana situa-se no interior da camada da mucosa, conhecido como epitélio intestinal. Esta barreira é constituída por enterócitos epiteliais e células especializadas, como células caliciformes e células de Paneth, e a sua integridade é mantida por junções ocludentes, junções de adesão e desmossomas que formam o complexo de junção intercelular apical (SALIM, SÖDERHOLM, 2011).

Em condições fisiológicas, a microbiota intestinal coexiste em simbiose mutualística com o hospedeiro, contribuindo para o controle homeostático do corpo, através da regulação das vias e funções imunes, endócrinas e neurais (ROMANI-PEREZ *et al.*, 2017).

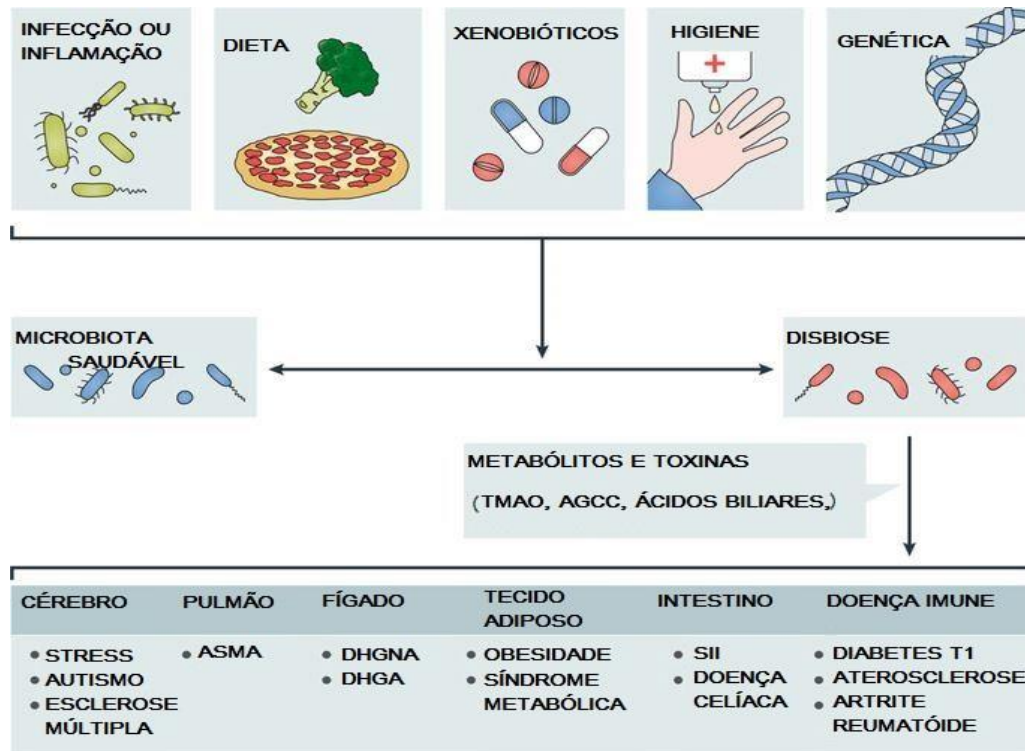
2.2.2 Alteração da Microbiota Intestinal

2.2.2.1 Disbiose

A disbiose intestinal define-se como o desequilíbrio da flora intestinal entre os microrganismos benéficos e patogênicos, originando uma situação prejudicial à saúde do indivíduo. É um processo que se caracteriza pela modificação da composição da flora intestinal, redução da diversidade bacteriana, expansão de patobiontes e alteração da capacidade funcional microbiana. Este desequilíbrio (Figura 2) pode ser causado por fatores genéticos, estilos de vida

(dieta ou stress), histórico de infecções, padrões de higiene, alergias e antibióticos (BUTTÓ *et al.*, 2015).

Figura 2 - A microbiota intestinal e o desenvolvimento da doença



Fonte: Adaptado de LEVY, *et al.*(2017)

As bactérias intestinais podem modular a motilidade intestinal por meio de metabólitos, que são os principais resíduos produzidos por bactérias intestinais, incluindo ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato e acetato), que afetam a síntese de serotonina no hospedeiro e por sua vez podem influenciar a capacidade competitiva de certas espécies (REIGSTAD *et al.*, 2015 ; YANO *et al.*, 2015).

A disbiose facilita a diminuição de bactérias produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta, que tem consequências diretas no meio ambiente intestinal, designadamente a diminuição da sobrevivência dos enterócitos, aumento da produção de citocinas inflamatórias e a diminuição da eliminação de Proteobactérias (agente potencialmente patogénico) (OBERC, COOMBES, 2015).

2.2.3 Ácidos Graxos de Cadeia Curta no Intestino

Os AGCC são ácidos graxos de cadeia curta, saturados com um comprimento de cadeia que varia de um a seis átomos de carbono e são os principais produtos da fermentação

da fibra alimentar no cólon (MILLER, WOLLIN, 1996). Os ácidos graxos de cadeia curta mais abundantes no corpo humano são acetato, propionato e butirato e dependem do substrato da dieta (fibra ingerida), da composição da microbiota intestinal e do tempo de trânsito intestinal (MACFARLANE, MACFARLANE, 2003). Após sua absorção pelos colonócitos, os AGCC entram no ciclo do ácido cítrico na mitocôndria para gerar ATP e energia para as células (SCHONFELD, WOJTCZAK, 2016).

O butirato é consumido principalmente pelas células intestinais, o propionato é eliminado pelo fígado, enquanto o acetato é metabolizado principalmente nos músculos, rins, coração e cérebro humano (ROBERTFROID *et al.*, 2010)

Os AGCC exercem vários efeitos localmente para melhorar saúde intestinal. Por exemplo, mantêm a integridade da barreira intestinal e protegem da inflamação intestinal (LEWIS *et al.*, 2010). A barreira intestinal é uma barreira física composta por células epiteliais conectadas por junções intercelulares, que facilita a absorção de nutrientes e evita passagem paracelular de substâncias intraluminais prejudiciais e patógenos. O butirato, em particular, é capaz de melhorar função da barreira intestinal regulando a expressão proteica de junção estreita, e esse efeito pode ser mediado pela ativação da proteína quinase ativada por AMP (DALY, SHIRAZI- BEECHEY, 2006).

Para Pelaseyed, *et al.* (2014), os AGCC também afetam a produção de muco no trato gastrointestinal. O muco age como lubrificante biológico diminuindo a interação entre as células epiteliais, microrganismos do lúmen, agentes tóxicos e protegendo essas células da acidez flutuante durante digestão.

Pela via endócrina, a interação dos AGCC com seus receptores nos colonócitos promove a sinalização indireta ao cérebro através da circulação sistêmica ou das vias vagais, induzindo a secreção de hormônios intestinais, como o peptídeo do tipo glucagon (GLP1) e o peptídeo YY (PYY) das células L enteroendócrinas. Esses hormônios, por sua vez, podem influenciar aprendizagem, memória e humor. Os AGCC podem ativar diretamente aferentes vagais via FFARs, sinalizando assim para o cérebro (LARRAUFIE, *et al.*, 2018)

Uma barreira hematoencefálica intacta é fundamental para o desenvolvimento do cérebro e a preservação da homeostase do SNC, pois garante uma passagem controlada de moléculas e nutrientes da circulação para o cérebro (DALILE *et al.*, 2019).

3 METODOLOGIA DE PESQUISA

Foi utilizado o método de pesquisa descritiva com a finalidade de analisar a ligação entre microbiota intestinal e doença neurocomportamental da depressão, partindo de uma revisão bibliográfica que foi realizada em bases de dados de que apresentam significativa importância na definição e construção dos conceitos discutidos nesta análise referencial, SciELO, PubMed, MEDLINE, Nature, Cell press, The Lancet, Chroane, Frontiers utilizando as palavras chaves: microbiota intestinal, sistema nervoso central, intestino, disbiose, depressão, transplante fecal, sistema imune, ácidos graxos de cadeia curta, intestino-cérebro, probióticos, Foram reunidos artigos em português e inglês, publicados entre os anos 2000 e 2019 com a finalidade de traçar um “padrão” que possa ser trabalhado como exemplo e aplicado junto aos objetos específicos.

O estudo terá caráter essencialmente qualitativo pelo cruzamento dos dados levantados com a pesquisa bibliográfica feita fundamentado em pressupostos teóricos.

Algumas pesquisas descritivas vão além da simples identificação da existência de relações entre variáveis, e permitem determinar a natureza dessa relação. Nesse caso, tem-se uma pesquisa descritiva que se aproxima da explicativa. Há, porém, pesquisas que, embora definidas como descritivas com base em seus objetivos, acabam servindo mais para proporcionar uma nova visão do problema, o que as aproxima das pesquisas exploratórias (GIL, 2002, p. 42).

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

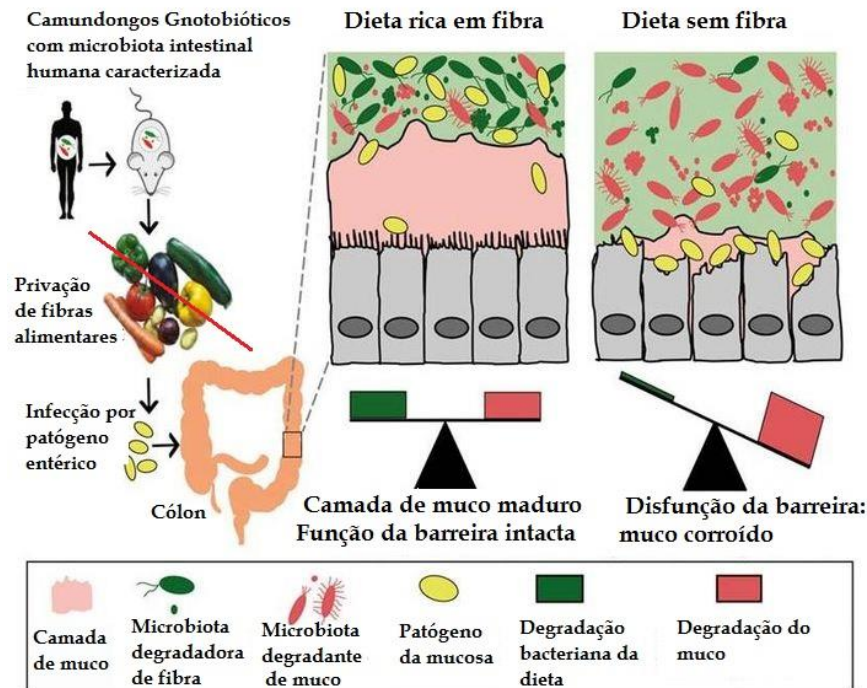
A Organização mundial da saúde relatada os transtornos da depressão com altíssimos índices populacionais, o diagnóstico mais comum é chamado de transtorno depressivo maior e a causa pode estar relacionada com fatores não só extrínsecos. Juntamente, o Ministério da Saúde (2018) expressa que os fatores psicológicos e sociais muitas vezes são consequência e não causa da depressão.

Agusti, *et al.*(2018), indicam que a obesidade esta associada a um maior risco de desenvolvimento de depressão e que o diferentes patologias podem envolver mecanismos patológicos compartilhados, sendo a microbiota intestinal um fator mediador como estilo de vida e dieta que influencia a fisiologia do hospedeiro e pode explicar o vínculo entre essas patologias. A microbiota intestinal tem efeitos significativos na estrutura e função do sistema nervoso entérico e central, incluindo o comportamento humano e a regulação do cérebro (GARCIA et al., 2019) . Para Sonnenburg, *et al.*(2016) a ingestão da dieta rica em gordura, também conhecida como dieta ocidental, não esta apenas associada a obesidade e doenças metabólicas e contribui na alteração da colônia da microbiota intestinal, contribuindo para a fisiologia do hospedeiro, podendo afetar órgãos próximos e distais.

Tremellen, (2012), sugere que os distúrbios da flora microbiana do intestino (disbiose da microbiota intestinal) provocada por uma dieta rica em gordura, açúcar e com poucas fibras cria permeabilidade da mucosa intestinal, criando um desequilíbrio entre as bactérias benéficas e patológicas, com um aumento resultante na passagem de lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias colônicas Gram-negativas para a circulação sistêmica.

O desequilíbrio na composição e na diversidade da flora intestinal pode favorecer o desenvolvimento de doenças do SNC, bem como alterar a função cognitiva e a sociabilidade. Além disso, acredita-se que alterações da composição bacteriana intestinal no período inicial de vida possa ser refletida durante a fase adulta e influenciar respostas endócrinas e comportamentais ao estresse, mesmo que a flora intestinal esteja “normal” (SPROCKETT, FUKAMI e RELMAN, 2017)

Figura 3 - Disfunção da barreira intestinal pela dieta pobre em fibra



Fonte: Adaptado de DESAI, *et al.*(2016)

Usando um modelo de camundongo gnotobiótico (animais de laboratório), o estudo (Figura 3) fornece um mecanismo pelo qual uma dieta deficiente em fibras vegetais complexas desencadeia uma microbiota intestinal sintética para se alimentar da camada de muco colônico que atua como uma barreira primária contra patógenos invasores.

Os mecanismos pelos quais as fibras alimentares e o butirato afetam o cérebro pode envolver fatores neurotróficos como fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e células da glia. Essas pequenas proteínas regulam o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação de neurônios e sinapses no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, desempenhando papéis importantes na aprendizagem, memória e de distúrbios cerebrais. Os efeitos do butirato, um AGCC, em fatores neurotróficos também beneficiaram a aprendizagem e a memória em ratos e camundongos (SUN *et al.*, 2016)

A fibra alimentar, uma categoria de nutrientes que inclui uma ampla gama de polissacarídeos que não são digeríveis por enzimas humanas, ela fornece um importante substrato à comunidade de micróbios (microbiota) que habita a região do intestino distal (SONNENBURG, SONNENBURG, 2014).

A alta ingestão da dieta rica em gordura ou dieta ocidental, não está associada apenas à obesidade e doença metabólica, mas também a uma composição alterada e menos diversa da microbiota intestinal (SONNENBURG *et al.*, 2016) Como a microbiota intestinal é

um fator ambiental crucial que contribui para a fisiologia do hospedeiro, alterações na composição da comunidade alteram sua produção metabólica, o que pode afetar órgãos próximos e distantes no hospedeiro (KOH et al., 2016, SCHROEDER, BACKHED, 2016). Juntos, esses estudos destacam essa disbiose na microbiota intestinal podem desempenhar papéis importantes na iniciação ou progressão de várias doenças, incluindo doença neurológica. Embora o mecanismo exato ainda esteja por ser elucidado. Estes estudos sugerem que a microbiota pode modular o eixo intestino-cérebro.

O SNC pode alterar a composição da microbiota intestinal e a biomassa total através da regulação da saciedade. Mudanças nos padrões alimentares (por exemplo, através da regulação do sistema nervoso central) afetam a capacidade da microbiota intestinal de acessar nutrientes, influenciando a sua composição (WANG, KASPER, 2014).

Além disso, o sistema nervoso desempenha importante papel na regulação das funções intestinais, como mobilidade gastrintestinal, bem como secreção de ácido, bicarbonato e muco, todos os quais são proeminentes na manutenção da camada mucosa e biofilme. Assim, ao alterar o habitat normal da mucosa, o nervo central pode afetar a composição da microbiota intestinal (RHEE *et al.*, 2009). Isso é mediado por neurotransmissores, que são produzidos por neurônios do hospedeiro e seus receptores sendo expressos na microbiota intestinal. Os neurotransmissores conectados com bactérias afetam a função dos componentes microbianos, promovendo assim o aumento e suscetibilidade a estímulos inflamatórios e infecciosos (CARABOTTI *et al.*, 2015).

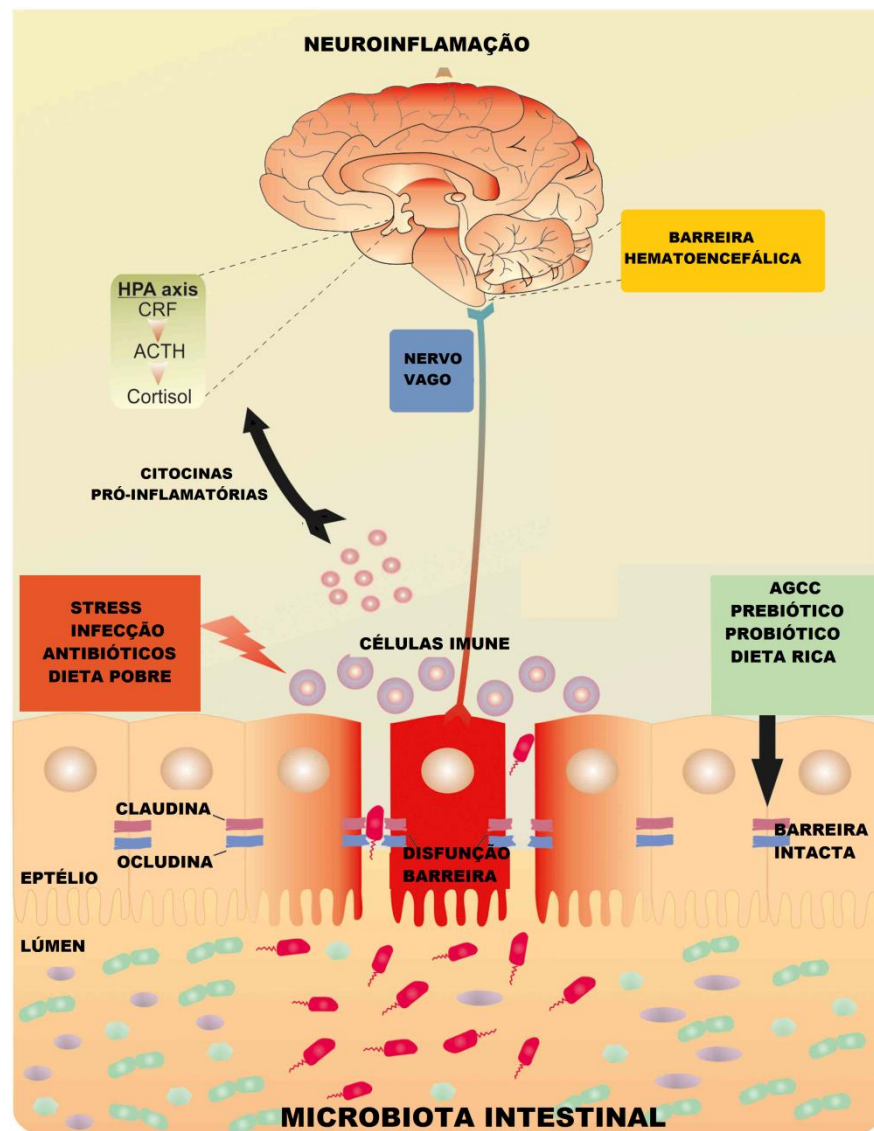
O sistema nervoso também regula a composição da microbiota alterando a permeabilidade epitelial, permitindo assim a penetração de bactérias e facilitando a interação microbiana-hospedeiro na mucosa, isto inclui desregulação do eixo HPA com super produção de glicocorticoides, alterações nos níveis de metabólitos neuroativos como neurotransmissores, ácidos graxos de cadeia curta e ativação de um ambiente pró-inflamatório que pode causar neuroinflamação (AGUSTI *et al.*, 2018).

O estresse aumenta a permeabilidade intestinal mediado pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH) na ativação celular. A permeabilidade intestinal elevada facilita a produção microbiana ao acesso a células imunes e células neuronais da ENS, consequentemente, essa permeabilidade baseada no estresse altera o perfil microbiano (GALLEY *et al.*, 2014).

Kelly, et al. (2015) evidenciaram recentemente que o estresse pode permitir uma microbiota disfuncional em estado pró-inflamatório dirigido com implicações para o cérebro

(figura 4). A sequência deste processo ainda não está clara. Existe o aumento da permeabilidade intestinal que pode preceder a inflamação da mucosa, induzir a resposta inflamatória e culminar em um ciclo de retroalimentação entre respostas inflamatórias e disfunção da barreira. Isso poderia subsequentemente manter e exacerbar a resposta inflamatória de baixo grau. A inflamação sistêmica pode aumentar a permeabilidade da barreira intestinal e permitir assim a translocação de bactérias comensais, consequentemente gerando mais implicações. De fato, a fonte da inflamação de baixo grau relatada em depressão não foi isolado para uma fonte específica e sim por vias de sinalização postuladas entre a microbiota intestinal, a barreira intestinal e o cérebro.

Figura 4 -O eixo cérebro-microbiota intestinal



Fonte: Adaptado de Kelly, et al. (2015)

Evidências recentes mostraram que bactérias isoladas do intestino de mamíferos tem a capacidade de sintetizar compostos neuroativos incluindo neurotransmissores, muitos dos quais resultam da catabolismo de aminoácidos. Esses compostos incluem GABA (produzido por *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactococcus lactis*); noradrenalina (produzida por *Escherichia* spp. e *Bacillus* spp.); dopamina (produzida por *Bacillus* spp.); histamina (produzida por numerosos gêneros bacterianos); e serotonina (produzida por *Streptococcus* sp., *Escherichia* spp. e *Enterococcus* spp.) (PAREDE *et al.*, 2014).

O papel fundamental da serotonina no eixo intestino-cérebro tem sido extensivamente revisto, indicando que periféricamente esta envolvido na modulação do sistema imune do intestino, secreções gastrointestinais, motilidade, sensibilidade visceral e centralmente no humor e cognição (O'MAHONY *et al.*, 2015). A serotonina esta envolvida em numerosos processos incluindo comportamento, aprendizagem, apetite e homeostase da glicose, é produzido no cérebro humano, mas também notavelmente em células intestinais enteroendócrinas (El-MERAHBI *et al.*, 2015).

Compostos microbianos podem afetar o cérebro. O butirato, ajuda a manter a integridade da barreira hematoencefálica que normalmente funciona para separar os agentes neuroativos do cérebro e da periferia (BRANISTE *et al.*, 2014) e assim pode ser determinante em efeitos comportamentais e processos psicológicos (KRATSMAN, GETSELTTER e ELLIOT, 2016)

Os efeitos dos ácidos graxos de cadeia curta na imunidade da mucosa intestinal está bem documentada, mas também podem afetar o sistema imunológico periférico para modular a função cerebral. A inflamação sistêmica pode ser reduzida indiretamente, melhorando a barreira intestinal e prevenindo translocação de bactérias e produtos bacterianos ou por interação direta entre os AGCC e células imunes que por sua vez podem reduzir a neuroinflamação no cérebro (DALILE *et al.*, 2019).

Kim, *et al.* (2014) evidenciaram que os AGCC são capazes de modular respostas imune adaptativas por modulação direta ou indireta da diferenciação e proliferação de células T. inibindo a maturação de células dendríticas e modulando sua produção de mediadores imunes. Para Arpaia, *et al.* (2013), os AGCC podem alcançar a corrente sanguínea, eles têm o potencial para modular a função das células imunes na circulação sistêmica e influenciar potencialmente o cérebro e função neuronal. Periféricamente, butirato, propionato e acetato influenciam inflamação sistêmica, regulando a secreção de interleucinas. Podem também influenciam a neuroinflamação, afetando morfologia e função das células da microglia,

afetando potencialmente a emoção, cognição e fisiopatologia de distúrbios (CORREA-OLIVEIRA, *et al.* 2016).

Os AGCC podem atravessar a barreira hematoencefálica através de transportadores de monocarboxilatos localizados nas células endoteliais e influenciar a integridade da barreira hematoencefálica inibindo as vias associadas às respostas inflamatórias. Eles também modulam os níveis de fatores neurotróficos centralmente através da acetilação de histonas e podem contribuir para a biossíntese da serotonina (DALILE *et al.*, 2019).

Pesquisas exploratórias específicas sobre o papel dos AGCC como potenciais mediadores dos efeitos de intervenções direcionadas à microbiota sobre o funcionamento afetivo e cognitivo é escasso em humanos, evidenciou Dalile, (2019).

Aferentes vagais não estão em contato direto com a microbiota intestinal ou com o conteúdo luminal, mas pode indiretamente detectar sinais através da difusão através da barreira gastrointestinal por compostos bacterianos ou metabólitos como a serotonina e hormônios intestinais liberadas pelas células enteroendócrinas (BONNAZ, BAZIN e PELLISSIER, 2018). A estimulação elétrica dos aferentes vagais modulam os níveis de neurotransmissores no cérebro, e certas cepas bacterianas e produtos como o LPS também podem estimular indiretamente aferentes vagais, afetando a função cerebral (RESSLER, MAYBERG, 2007)

Algumas evidências mostram que os AGCC que atravessam o SNC possuem propriedades neuroativas. Em camundongos, o acetato absorvido pela barreira hematoencefálica alterara os níveis dos neurotransmissores glutamato, glutamina e GABA no hipotálamo e aumentou a expressão de neuropeptídeo anorexígeno (FROST *et al.*, 2014). O ácido propiônico induziu a expressão de triptofano 5-hidroxilase 1, enzima envolvida na síntese de serotonina. Além disso, propionato e butirato também induziram transcrição do gene da tirosina hidroxilase, que é envolvida em uma etapa limitadora da taxa na biossíntese de dopamina, noradrenalina e adrenalina (NANKOVA *et al.*, 2014)

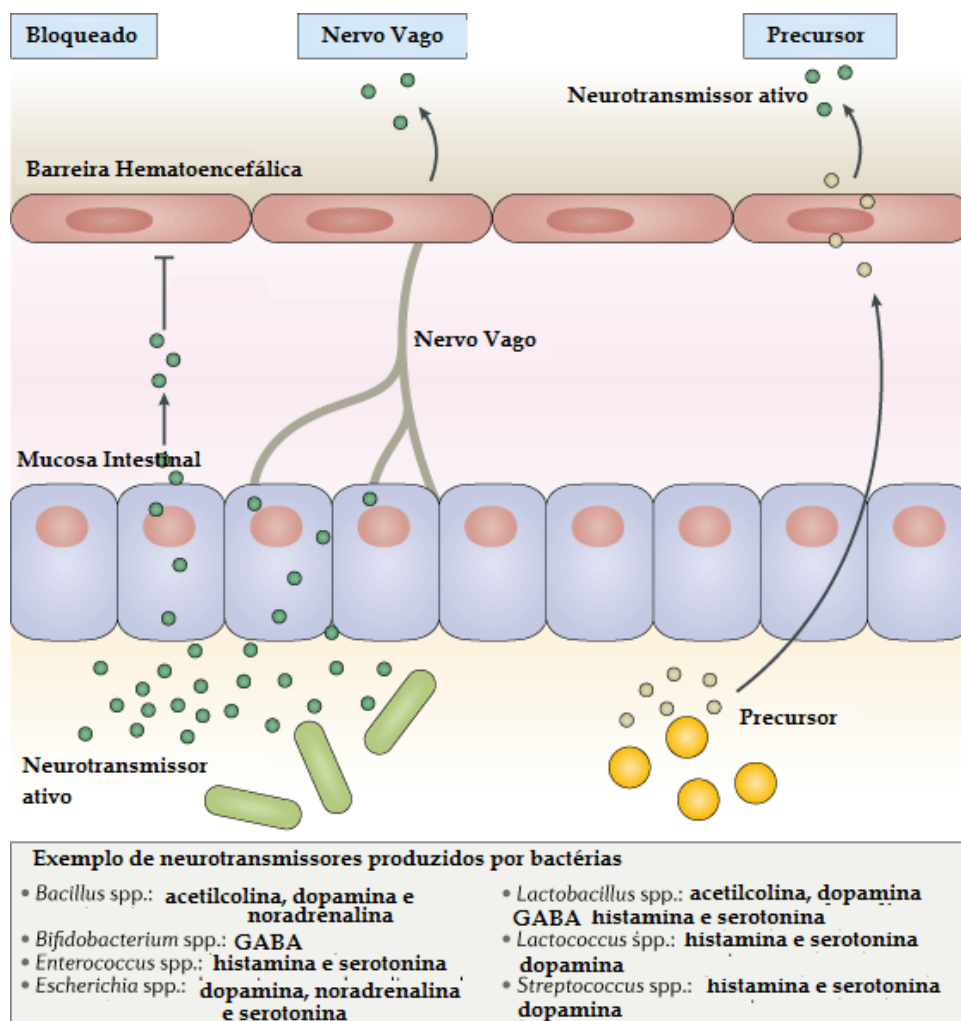
A biossíntese de serotonina constitui outra via de comunicação humoral intestino – cérebro que pode ser afetada por estes metabólitos. Serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) é derivado do triptofano e funciona como neurotransmissores no SNC e na periferia. Mais de 90% da 5-HT no corpo é sintetizada nas células enterocromafins no trato gastrointestinal, onde regula diversas funções gastrointestinais como motilidade e reflexos secretores (GERSHON, TACK, 2007).

Ambos estudos de Reigstad, (2015) e Yano, (2015) sugerem que os AGCC podem modular os níveis periféricos de serotonina, que podem, por sua vez, regular função cerebral influenciando

o sistema imunológico ou desenvolvimento cerebral fetal ou sinalização para o cérebro via receptores 5-HT nas fibras aferentes vagais.

A captação de um neurotransmissor fornece potencial para influenciar o comportamento, as bactérias parecem ter um papel importante na ativação de precursores de dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina e histamina no intestino. A produção dessas moléculas aumenta a possibilidade de que neurotransmissores derivados de microrganismos possam se ligar diretamente aos receptores hospedeiros (WALL *et al.*, 2014).

Figura 5 - Como os neurotransmissores no lúmen intestinal podem influenciar o SNC



Fonte: Adaptado de JOHNSON, FOSTER,(2018)

A produção microbiana de neurotransmissores representa um mecanismo potencial para influenciar diretamente o cérebro e o comportamento. A rota é limitada (Figura 3) porque a maioria dos neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e GABA, normalmente não podem violar a barreira hematoencefálica protetora (ABBOTT, RONNBACK e HANSSON, 2006). Modos de ação alternativos incluem a possibilidade de que neurotransmissores

derivados de microrganismos afetam o cérebro através do nervo vago e de seus neurônios aferentes (FORSYTHE, KUNZE,2013). Outra opção é que os precursores de neurotransmissores atravessam a barreira hematoencefálica e depois são convertidos em neurotransmissores ativos, como exemplo as bactérias intestinais que podem influenciar o metabolismo e a disponibilidade do triptofano precursor da serotonina. Isso pode afetar a sinalização serotoninérgica no sistema nervoso central, pois a concentração de triptofano no plasma sanguíneo demonstrou correlação com os níveis cerebrais de serotonina (O'MAHONY *et al.*,2015).

4.2 TERAPIAS ATUAIS VIA MODULAÇÃO INTESTINAL

4.2.1 Dieta

Dados de estudos populacionais indicam uma associação entre a qualidade da dieta habitual e a inflamação sistêmica que pode estar ligada a depressão. A maior ingestão de vegetais e frutas, grãos integrais, peixes e legumes, foi associado a concentrações plasmáticas reduzidas de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6). Por outro lado, um padrão insalubre, dieta *high fat diet* ou dieta ocidental, rica em carnes vermelhas e processadas, carboidratos refinados e outros alimentos processados, foi associado ao aumento de marcadores inflamatórios, enquanto um padrão de dieta mediterrânea estava associado a marcadores inflamatórios mais baixos (LOPEZ-GARCIA *et al.*,2004).

Vários componentes da dieta também podem influenciar a inflamação. Por exemplo, a fibra contida nos alimentos integrais parece ter funções de modulação imunológica, alimentos integrais são ricos em beta-glucanos e estes são conhecidos por promover o funcionamento do sistema imunológico. A fibra influencia a microbiota intestinal (VOLMAN *et al.*, 2008), e isso tem um efeito indireto sobre o funcionamento imunológico (PARIKH *et al.*,2012).

Os alimentos integrais também são ricos em fitoquímicos, que protegem contra o estresse oxidativo que é uma consequência da inflamação e uma característica da doença depressiva (BILICI *et al.*, 2001).

A ingestão saturada e gordura-trans pode influenciar a inflamação, pelo menos em parte, através da saúde do intestino. O alto consumo de gordura aumenta os elementos da microbiota intestinal, como o lipopolissacarídeo endotoxina (LPS), no sistema circulatório, e os LPS são potentes promotores da ativação do sistema imune (MOREIRA *et al.*,2012). No entanto, alguns desses efeitos deletérios sobre o funcionamento do sistema imunológico podem

ser abordados através do consumo de certos tipos de amidos resistentes e prebióticos (DELZENNE *et al.*, 2012).

Mudanças simples no estilo de vida, incluindo a adoção de uma dieta composta de alimentos e suplementos com propriedades anti-inflamatórias comprovadas e participação em exercícios regulares, podem fornecer uma opção de tratamento mais segura, sustentável e mais universalmente aplicável aos tratamentos tradicionais com drogas.

4.2.2 Probióticos/ Prebióticos/ Psicobióticos

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando ingerida em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro; estes microrganismos foram relatados para exercer uma ampla gama de efeitos (HILL *et al.*, 2014). Os Os prebióticos são definidos como "um ingrediente fermentado seletivamente que resulta em alterações específicas na composição e / ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro". Prebióticos dietéticos são ingredientes fermentados seletivamente que resulta em alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo benefício à saúde do hospedeiro (BINDELS *et al.*, 2015). Os psicobióticos foram definidos como bactérias vivas (probióticos) que, quando ingeridas, conferem benefícios à saúde mental por meio de interações com bactérias intestinais comensais. Expandimos essa definição para abranger prebióticos, que aumentam o crescimento de bactérias intestinais benéficas (SARKAR *et al.*, 2016). Vários estudos em animais descobriram que o nervo vago medeia a relação entre psicobióticos e seus efeitos psicofisiológicos, pois o corte do nervo vago (vagotomia) abole as respostas à administração psicobiótica (BERCIK, 2011).

As conexões entre muitas doenças neurológicas e a composição da microbiota intestinal levou a um interesse na melhora da microbiota intestinal através de probióticos. Um crescente corpo de evidências apoia a ideia que certos probióticos podem impactar positivamente a patogênese de distúrbios neurológicos (KIM *et al.*, 2018).

As bactérias probióticas não apenas modulam as respostas imunes do hospedeiro, mas também criar um ambiente intestinal saudável através do balanceamento da microflora intestinal. A ingestão de probióticos pode restaurar a composição da microflora intestinal para um estado mais favorável para microrganismos benéficos (CHOI *et al.*, 2015)

Os probióticos recentemente atraíram atenção no contexto da função cerebral e saúde, porque eles servem para alterar a microbiota intestinal em direção a um estado benéfico, o que poderia afetar o eixo do intestino-cérebro (BRAVO *et al.*, 2012).

Alguns estudos têm mostrado o potencial dos probióticos como ferramenta terapêutica, sendo benéfico para o sistema imunológico e até mesmo para o SNC (BALDASSARRE *et al.*,2016).

Administração oral de uma formulação probiótica, consistindo de *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175 durante 30 dias, foi mostrado para melhorar o humor em voluntários geralmente saudáveis. Em comparação com o grupo placebo, os voluntários tratados com probióticos exibiram alívio dos sintomas de ansiedade e depressão, medidos pelos escores globais de ansiedade hospitalar e escala de depressão. (LIU *et al.*,2015)

Embora seus mecanismos na modulação da fisiologia do hospedeiro ainda não estão totalmente elucidadas, probióticos podem ser capazes de modular a imunidade do hospedeiro (BERMUDEZ-BRITO *et al.*, 2012).

Para Savignac, *et al.* (2016), o tratamento prébiótico alterou respostas neuroimunes, potencialmente via ácidos graxos de cadeia curta em ratos que foram alimentados por prebiótico β -galacto oligossacarídeos e demonstraram redução da ansiedade após inflamação induzida por LPS em comparação com ratos controle. O estudo sugere que a microbiota intestinal pode afetar a função neuroimune central e inflamação sistêmica sendo o acetato, propionato e butirato mediadores desses efeitos porque interagem com uma variedade de células imunes, influenciando a inflamação sistêmica e afetando as estruturas e funções integrais da micróglia relacionada à neuroinflamação. Estudos de intervenções prebióticas que resultam em diminuição da inflamação sistêmica se beneficiam da medição simultânea de AGCC plasmáticos para confirmar um potencial efeito mediador sobre marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.

Uma limitação das estratégias probióticas é a tendência em buscar uma única cepa para fornecer um determinado benefício. Na realidade, os benefícios que a microbiota oferece ao hospedeiro, como proteção contra patógenos podem surgir das interações de varias espécies dentro de uma comunidade (CABALLERO *et al.*, 2017).

4.2.3 Transplante Fecal

O transplante de microbiota fecal é uma infusão no cólon, ou a entrega pelo trato gastrointestinal superior, de fezes de um doador saudável para um destinatário com uma doença que se acredita estar relacionada a um microbioma intestinal não saudável (KIM, GLUCK, 2019).

A depressão é um transtorno de humor relacionado ao estresse que está associado com alterações no eixo HPA e respostas imunes. Em um recente estudo, o sequenciamento

fecal, comparando pacientes com depressão contra controles saudáveis revelou aumento da diversidade alfa bacteriana fecal em pacientes deprimidos. Em particular a abundância relativa dos filos Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria foram aumentados, com significativa redução no nível de Firmicutes (JIANG *et al.*, 2015).

Avaliado por Bercik, (2011), o transplante de microbiota fecal em camundongos pode fazer com que as características comportamentais do receptor se tornem mais parecidas com as do doador.

Um estudo recente de WANG, *et al.* (2019), mostrou que em pesquisa realizadas com camundongos há uma clara relação bidirecional entre disbiose da microbiota intestinal e depressão. Foi observado que a depleção de *Lactobacillus* e *Akkermansia* na microbiota intestinal foram associadas à atividade neuroinflamatória e desempenharam um papel fundamental na fisiopatologia da depressão. O efeito do transplante de microbiota fecal, comportamento e função cerebral, forneceu base científica para o tratamento direcionado por ter benefícios terapêuticos em distúrbios relacionados ao estresse.

CONCLUSÃO

Os pesquisadores apontam que a microbiota intestinal pode produzir ou estimular a produção de neurotransmissores e compostos neuroativos, como serotonina, GABA e dopamina, e que esses compostos podem modular o crescimento bacteriano na microbiota

intestinal. Destaca-se que a disbiose pode desempenhar papel importante na iniciação ou progressão de várias doenças, incluindo doenças neurológicas.

Os estudos em animais fornecem evidências diretas do efeito dos ácidos graxos de cadeia curta nos distúrbios neuropsiquiátricos e no funcionamento psicológico, sugerindo que a microbiota intestinal pode modular o eixo intestino-cérebro e influenciar a depressão. Embora estudos em humanos ainda sejam escassos e o mecanismo exato ainda esteja por ser elucidado, esta revisão sintetiza a literatura que apoia um papel para os ácidos graxos de cadeia curta como mediadores das interações do eixo-microbiota intestinal-cérebro. Verificou-se que supostos efeitos sobre a função cerebral através das vias de sinalização cérebro – intestino e vice versa podem atuar como mediadores dos efeitos de probióticos, prebióticos e intervenções dietéticas em várias funções psicológicas.

É importante ressaltar que uso de prebióticos, probióticos, simbióticos e o procedimento de transplante fecal para melhorar a saúde não pode ser, e não deve ser, visto isoladamente, e fará parte de uma abordagem mais ampla para nutrição e estilo de vida saudáveis. Os estudos que abordam a ligação entre microbiota intestinal e sua relação com a depressão e doenças do SNC vem sendo lentamente solidificando nas pesquisa com animais, mas há uma escassez de pesquisa em seres humanos

Em particular, ácidos graxos de cadeia curta, que são produzidos pela fermentação da fibra dietética pela microbiota intestinal, parecem ter um impacto positivo no funcionamento do sistema imunológico, sugerindo que o aumento da ingestão de fibra dietética fermentável pode ser importante na redução da inflamação.

Em resumo, os SCFAs podem influenciar diretamente o cérebro cruzando a barreira hematoencefálica, reforçando a integridade da barreira, na modulação da neurotransmissão, influenciando os níveis de fatores neurotróficos e promoção da biossíntese de serotonina. Devido à natureza invasiva desses estudos, pesquisa sobre os efeitos humorais diretos dos SCFAs sobre a função cerebral é limitada a estudos in vitro e em animais.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, N.J; RÖNNBÄCK, G.; HANSSON, E. Interações astrócitos-endoteliais na barreira hematoencefálica. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (1): 41-53.
- AGUSTI, A., GARCIA-PARDO, M.P, LOPEZ-ALMELA, I., CAMPILLO, I., MAES, M., ROMANI-PEREZ, M., SANZ, Y. Interação entre o eixo intestino-cérebro, obesidade e função cognitiva. (2018). *Fronteiras em neurociência* , 12 , 155. doi:10.3389/fnins.2018.00155
- ALLISON, D.J; DITOR, D.S. *The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target*. *Journal de Neuroinflammation* 2014, 11 : 151.2014
- ARPAIA, N. et al. *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation*. *Nature* 504, 451–455 (2013).
- BARROS, M.B.A; LIMA, M.G; AZEVEDO, R.C.S; MEDINA, L. B. P; LOPES, C.S; MENEZES, P.R; MALTA, D.C. Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros – PNS 2013. *Rev Saúde Publica*:51 Supl 1:8s. 2017.
- BERCIK P. O efeito ansiolítico do *Bifidobacterium longum* NCC3001 envolve vias vagais para a comunicação intestino-cérebro. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23 : 1132-1139
- BERMUDEZ- BRITO, M; PLAZA-DIAS, J. MUNOZ-QUEZADA, S. GOMEZ-LIORENTE, C. Gil, A.. *Probiotic mechanisms of action*. *Annual. Nutrition Metabolic*. 61, 160–174.2012
- BILICI, M. H. KORUGLU, M.A. UYDU, H.A. BEKAROLU, M. DEGER, O. Atividades enzimáticas antioxidantes e peroxidação lipídica na depressão maior: alterações por tratamentos antidepressivos. *Journal Affect Disord*. 2001; 64 : 43–51.
- BONNAZ ,B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. *The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis*. *Frontiers Neuroscience*. 12, 49, 2018.
- BRANISTE, V. et al, A microbiota intestinal influencia a permeabilidade da barreira hematoencefálica em camundongos. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (263): 263ra158. doi: 10.1126 / scitranslmed.3009759.
- BRAVO, J.A. PIEPER, M. FORSYTHE, P. KUNZE, W. DINAN, T.G. BIENENSTOCK, J. CRYAN, J.F. *Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system*. *Curr. Opin. Pharmacol*.12, 667–672. 2012.
- BUTTÓ, L. F., et al. *Mechanisms of Microbe–Host Interaction in Crohn’s Disease: Dysbiosis vs. Pathobiont Selection*. *Front. Immunol*, 6:555. 2015.

CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M.A, SEVERI, C. O eixo intestino-cérebro: interações entre microbiota entérica, sistema nervoso central e entérico. *Ann Gastroenterol* . 2015; 28 (2): 203-209.

CARREIRO, D.M. O Ecossistema Intestinal na Saúde e na Doença. 2ªed. São Paulo: Paulo S. Carreiro, 2016.

CENIT, M.C, SANZ, Y, CODONER- FRANCH, P. Influência da microbiota intestinal em distúrbios neuropsiquiátricos. 2017. *Mundo J. Gastroenterol*. 23, 5486-5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486

CHEUNG, S.G; GOLDENTHAL, A.R; UHLEMANN, A.C, et al. *Systematic review of gut microbiota and major depression. Front Psychiatry*. 2019;10:34.

CHOI, H.J. LEE, N.K. PAIK, H.D. *Health benefits of lactic acid bacteria isolated from kimchi, with respect to immunomodulatory effects. Food Sci. Biotechnol*. 24, 783–789. 2015.

CORREA-OLIVEIRA, R.; FACHI, J.L.; VIEIRA, A.; SATO, F.T.; VINOLO, M.A. Regulação da função celular imune por ácidos graxos de cadeia curta. *Clin. Transl Immunol*. 5 , e73 (2016).

DALILE, B., OUDENHOVE, L.V., VERVILET, B., VERBEKE, K. (2019). *The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut- brain communication. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 16 , 461 – 478. Doi: 10.1038/s41575-019-0157-3

DALY, K.; SHIRAZI-BEECKEY, P. S. P. *Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. DNA Cell. Biol*. 25, 49–62 (2006).

DASKALOPOULOU, M. GEORGE, J. WALTERS, K. OSBORN D.P. BSTTY, G.D. STOGGISNIS, D. et al. *Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. PLoS One*. 2016;11(4):e0153838.

DELZENNE, N.M. NEYRINCK, A.M. CANI, P.D. Modulação da microbiota intestinal por nutrientes com propriedades prebióticas: consequências para a saúde do hospedeiro no contexto da obesidade e da síndrome metabólica. *Fato da Célula Microbiana*. 2012; 10 : S10

DESAI, et al. Uma microbiota intestinal desprovida de fibras na dieta degrada a barreira do muco colônico e aumenta a suscetibilidade a patógenos. *Cell*. 2016

EL-MERAHBI, R; LÖFFLER, M.; MAYER, A.; SUMARA, G.. Os papéis da serotonina periférica na homeostase metabólica. *FEBS Lett*. 2015 ; 589 (15): 1728-34. doi: 10.1016 / j.febslet.

FONTANA, R.T. As redes hospitalares e a evolução histórica das infecções. *Rev. bras. enferm.* Brasília, v. 59, n. 5, p. 703-706, out. 2006.

FORSYTHE, P.; KUNZE, W.A. Vozes de dentro: micróbios intestinais e SNC. *Cell Mol. Life.* 70: 55, 2013. Doi: 10.1007/s00018-012-1028-z

FROST, G. et al. *The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via central homeostatic mechanism.* *Nat. Commun.* 5, 3611, 2014.

FUNG, T.C; OLSON, C.A; HSIAO, E. *Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease.* *Nature Neuroscience.* 20, 145-155 (2017).

GALLEY, J.D , NELSON, M.C; , YU, Z.; DOWD, S.E; , WALTER, J. , KUMAR P.S; , LYTE, M. ; BAILEY, M.T. A exposição a um estressor social perturba a estrutura da comunidade da microbiota associada à mucosa colônica. *BMC Microbiol.* 14: 189. 2014. doi: 10.1186 / 1471-2180-14-189

GARCÍA, G.A; CARRILLO, D.N; PIÑERO, E.O. Impacto da microbiota intestinal em doenças neurológicas: composição da dieta e novos tratamentos, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, (2019) 59:19, 3102-3116, DOI: 10.1080 /10408398.2018.1484340

GERSHON, M.D.; TACK, J. O sistema de sinalização da serotonina: do entendimento básico ao desenvolvimento de medicamentos para distúrbios gastrointestinais funcionais. *Gastroenterology* 132 , 397-414 (2007).

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5ª ed. São Paulo: Atlas 2002.

GONÇALVES, J.L; YAOCHITE, J. N. U; QUEIROZ, C. de A; CAMARA, C. C; ORIÁ, R. B. 2016 ed Edgard Blucher São Paulo. Cap 15 p 370-384

HILL, C; GUARNER, F; REID, G; GIBSON, G.R; MERENSTEIN, D.J; POT, B; MORELI, L; CANANI, R.B; FLINT, H.J; SALMINEN, S. *Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.* *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 506–514. 2014.

JIANG, H; LING, Z; ZHANG, Y; MAO, H; MA, Z; YIN, Y; WANG, W; TANG, W; TAN, Z; SHI, J. *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder.* *Brain Behav. Immun.* 48, 186–194. 2015

JOHNSON, K.V.A; FOSTER, K.R. *Why does the microbiome affect behaviour?* *Nature Reviews Microbiology.* 16: 647 - 655 (2018)

KIM, C. H., PARK, J.; KIM, M. *Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. Immune Netw.* 14, 277–288 (2014).

KIM, K.O; GLUCK, M. Transplante de Microbiota Fecal: Uma Atualização na Prática Clínica. *Clin Endosc.* 2019. 52 (2): 137-143. doi: 10.5946 / ce.2019.009

KRATSMAN, N., GETSELTER, D., ELLIOTT, E. *Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. Neuropharmacology* 102, 136–145 (2016).

LARRAUFIE, P. et al. Os SCFA estimulam fortemente a produção de PYY em células enteroendócrinas humanas. *Sci. Rep.* 8 , 74 (2018).

LEVY. M; KOLODZIEJCZUK, A. A; THAISS, C. A; ELINAV, E. *Dysbiosis and the Immune System. Nature Reviews Immunology.* 17, 219-232. 2017.

LYTE, M. (2013) *Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. PLoS Pathog* 9(11): e1003726. doi:10.1371/journal.ppat.1003726

LIU, X; CAO, S; ZHANG, X. *Modulation of gut microbiotabrain axis by probiotics, prebiotics, and diet. J. Agric. Food Chem.* 63, 7885–7895. 2015.

LOPEZ, G. E; SCHLZE, M.B; FUNG, T.T; MEIGS, J.B; RIFAI, N; MANSON, J.E; HU, F.B. Os principais padrões alimentares estão relacionados às concentrações plasmáticas de marcadores de inflamação e disfunção endotelial. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 : 1029-1035.

MACFARLANE, S.; MACFARLANE, G. T. *Regulation of short-chain fatty acid production. Proc. Nutr. Soc.* 62, 67–72 (2003).

MILLER, T. L; WOLIN, M. J. *Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. Appl. Environ. Microbiol.* 62, 1589–1592 (1996)

MOREIRA, A.P; TEIXEIRA, T.F; FERREIRA, A.B; PELUZIO, C. Influência de uma dieta rica em gordura na microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e endotoxemia metabólica. *Br J Nutr.* 2012; 108 : 801-809.

NAMHEE, K; MISUN, Y; YOUNG, J. O; HAK, J.C. *Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. Microbiology and Functionality Research Group, World Institute of Kimchi, Gwangju 61755, Republic of Korea* 2018.

NANKOVA, B.B; AGARWA, R.; MACFABE, D.F.; LA GAMMA, E.F. Metabólitos entéricos bacterianos, ácido propiônico e ácido butírico modulam a expressão gênica, incluindo neurotransmissão catecolaminérgica dependente de CREB, nas células PC12 - possível relevância para os distúrbios do espectro do autismo. *PLOS ONE* 9 , e103740 (2014).

NEUMAN, H. , DEBELIUS J.W; KNIGHT, R. ; KOREN, O. n Endocrinologia microbiana: a interação entre a microbiota e o sistema endócrino. *Microbiology Reviews* .39, 509-521. 2015. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010>

NYANGALE, E.P; MOTTRAN, D.S; GIBSON, G.R. *Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. J Proteome Res* 2012; 11: 5573–85

OBERC, A; COOMBES, B. K. *Convergence of External Crohn's Disease Risk Factors on Intestinal Bacteria. Front. Immunol*, 6:558. 2015.

O'MAHONY, S.M; , CLARKE, G; BORRE, Y.E; DINAN, T.G; CRYAN, J.F . Serotonina, metabolismo do triptofano e eixo cérebro-intestino-microbioma *Behav Brain Res*. 2015; 277: 32-48. doi: 10.1016 / j.bbr.2014.07.027

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Constituição da Organização Mundial da Saúde(OMS/WHO) https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095

PAREDE, R. ; CRYAN, J.F.; ROSS, R.P. ; FITZGERALD, G.F; DINAN, T.G.; STANTON, C. Compostos neuroativos bacterianos produzidos por psicobióticos. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 221-39. doi: 10.1007 / 978-1-4939-0897-4_10

PARIKH, S; POLLOCK, N.K; BHAGATWALA, J; GUO, H; GUTIN, B; ZHU, H; DONG, Y. O consumo de fibras do adolescente está associado com gordura visceral e marcadores inflamatórios. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 : E1451-1457.

PELASEYED, T. et al,. O muco e mucinas das células caliciformes e enterócitos fornecem a primeira linha de defesa do trato gastrointestinal e interagem com o sistema imunológico. *Immunol Rev*. 2014; 260 (1): 8-20. doi: 10.1111/imr.12182.

RESSLER,K.J; MAYBERG.H.S. *Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from laboratory to the clinic. Nature Neuroscience*. 10,1116-1124, 2007.

RHEE, S.H; POTHOUAKI, C; MAYER, E.A. *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 6, 306–314. 2009.

ROBERTFROID, M.; GIBSON, G.R.; HOYLES, L. Efeitos pré-bióticos: benefícios metabólicos e à saúde. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104 : S1-S63

ROMANI-PEREZ, M.; AGUSTI, U.M.; SANZ, Y. Inovação em estratégias baseadas em microbiomas para promover a saúde metabólica. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20 (6): 484-491. 2017 doi: 10.1097 / MCO.0000000000000419.

SANTOS, I.S; TAVARES, B.F; MUNHOZ, T.N; ALMEIDA, L.S.P; SILVA, N.T.B; MASS, B.D; et al. Sensibilidade e especificidade do Paciente Health Questionnaire (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saude Publica*. 2013;29(8):1533-43.

SCHONFELD, P; WOJTCZAK, L. *Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. J. Lipid Res.* 57, 943–954 (2016).

SCHROEDER, B.O., et al. Bifidobactérias ou fibras protegem contra a deterioração do muco colônico mediada por microbiota induzida por dieta. *Cell Host & Microbe*. 23 : 27-40. 2018. doi: 10.1016 / j.chom.2017.11.004

SLAVIN, J. Fibra e prebióticos: Mecanismos e benefícios à saúde. *Nutrients* 5 , 1417-1435 (2013).

SONNENBURG, E.D et al., Extinções induzidas pela dieta no composto da microbiota intestinal ao longo de gerações. *Nature* , 529 (2016) , pp. 212 - 215

SPROCKETT, D.; FUKAMI, T.; RELMAN, D.A. *Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. Nature Reviews Gastroenterology Hepatology.* 15 , 197 – 205, 2018. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.17

SUN, J. et al., Efeitos antidepressivos do butirato de sódio e seus possíveis mecanismos de ação em camundongos expostos ao estresse leve imprevisível crônico. *Neurosci. Lett.* **618** , 159-166 (2016).

TREMELLEN, K, PEARCE, K. (2012). *Disbiose da microbiota intestinal (DOGMA) - Uma nova teoria para o desenvolvimento da Síndrome do Ovário Policístico. Hipóteses médicas*, 79 (1), 104–112. doi: 10.1016/j.mehy.

VOLMANN, J.J; RAMAKERS, J.D; PLAT, J. Modulação dietética da função imune por beta-glucanos. *Physiological Behavior*. 2008; 94 : 276-284.

WAISE, T.M.Z; DRANSE, H.J; LAM, T.K.T. *The Metabolic role of vagal afferent innervation. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 625-636, 2018.

WANG, Y; KASPER, L.H. *The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain. Behav. Immun.* 38, 1–12. 2014.

WANG, L.Y; WANG,Q; SUN, Y; LIN, A; JIN, Y; X,L. O transplante de microbiota fecal de doadores de ratos crônicos imprevisíveis e de estresse leve afeta o comportamento semelhante à ansiedade e à depressão nos ratos receptores através do eixo intestinal da microbiota-inflamação-cérebro. *Estresse*, (2019). 1-11. doi: 10.1080 / 10253890.2019.1617267