

A influência da alimentação na microbiota e a relação com distúrbios como ansiedade e depressão

The influence of food on the microbiota and its relationship with disorders such as anxiety and depression

DOI:10.34117/bjdv7n7-542

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 26/07/2021

Michele Lacerda Castro

Graduanda em Nutrição, Faculdade Anhanguera de Pelotas
Avenida Fernando Osório, 2301, Três Vendas, Pelotas, RS, CEP: 96055-035, Pelotas,
RS, Brasil

E-mail: michele.lacerda.castro@gmail.com

Rafaela da Silva Ratto

Graduanda em Nutrição, Faculdade Anhanguera de Pelotas
Avenida Fernando Osório, 2301, Três Vendas, Pelotas, RS, CEP: 96055-035, Pelotas,
RS, Brasil

E-mail: rafaelaratto@hotmail.com

Kauane Vargas Coelho

Graduanda em Nutrição, Faculdade Anhanguera de Pelotas
Avenida Fernando Osório, 2301, Três Vendas, Pelotas, RS, CEP: 96055-035, Pelotas,
RS, Brasil

E-mail: kauanevargasc@hotmail.com

Suely Ribeiro Bampi

Doutora em Ciências, Faculdade Anhanguera de Pelotas
Avenida Fernando Osório, 2301, Três Vendas, Pelotas, RS, CEP: 96055-035, Pelotas,
RS

Brasil

E-mail: suely_rbampi@hotmail.com

Chirle Oliveira Raphaelli

Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Programa de Pós-Graduação em
Ciência e Tecnologia de Alimentos

Departamento de Ciência e Tecnologia Agroindustrial, Universidade Federal de
Pelotas, Campus Universitário, S / N, Capão do Leão, RS, 96160-000, Pelotas, RS,
Brasil

E-mail: chirleraphaelli@hotmail.com

Nathalia Brandão Peter

Mestre em Nutrição e Alimentos, Faculdade Anhanguera de Pelotas
Avenida Fernando Osório, 2301, Três Vendas, Pelotas, RS, CEP: 96055-035, Pelotas,
RS, Brasil

E-mail: nathaliabpeter@gmail.com

RESUMO

O ecossistema de microrganismos presentes no trato gastrointestinal, é chamado de microbiota intestinal. Esses microrganismos são capazes de influenciar as funções fisiológicas, imunológicas e metabólicas no organismo, pois a comunicação entre o intestino e o cérebro é bidirecional. Sabendo que a alimentação possui uma grande influência no organismo como um todo, e é através dela que ocorre a proliferação e a colonização dos microrganismos no intestino, essa revisão bibliográfica tem como objetivo compreender a relação e a importância da alimentação na regulação da microbiota intestinal bem como seus benefícios na prevenção de distúrbios neuropsiquiátricos. Sabe-se que os maus hábitos alimentares, fatores genéticos, quadros inflamatórios crônicos estão relacionados ao surgimento de depressão, estresse e ansiedade. Nesse sentido, o controle alimentar, no qual a dieta seja rica em vitaminas e probióticos demonstra ser uma alternativa para utilizar em pacientes que possuem distúrbios neuropsiquiátricos, bem como a ingestão de prebióticos possa ajudar na inflamação ocasionada pelo desequilíbrio da microbiota intestinal e assim melhorar também os sintomas cerebrais. No entanto, ainda são necessários mais estudos, para proporcionar mais segurança, dosagem correta e evitar possíveis efeitos colaterais.

Palavras-chave: Microbiota, Eixo intestino-cérebro, Neurotransmissores, Depressão, Ansiedade.

ABSTRACT

The ecosystem of microorganisms present in the gastrointestinal tract is called the intestinal microbiota, these microorganisms are capable of influencing the physiological, immunological and metabolic functions in the body, because the communication that occurs between the intestine and the brain is bidirectional. As food has a great influence on the organism as a whole, and it is through it that the proliferation and colonization of microorganisms in the intestine occurs, this bibliographic research aims to understand the relationship and the importance of food in the regulation of the intestinal microbiota as well as its benefits in preventing neuropsychiatric disorders. It is known that poor eating habits, genetic factors, chronic inflammatory conditions are related to the emergence of depression, stress and anxiety. In this sense, food control, in which the diet is rich in vitamins and probiotics, proves to be an alternative to be used in patients with neuropsychiatric disorders, as well as the intake of prebiotics can help in the inflammation caused by the imbalance of the intestinal microbiota and thus also improve brain symptoms. However, further studies are needed to provide more safety, correct dosage and avoid possible side effects.

Keywords: Intestinal microbiota, Gut-brain axis, Neurotransmitters, Anxiety, Depression.

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão são as doenças mentais com maiores prevalências em todo o mundo sendo consideradas um problema de saúde pública mundial (SIMPSON *et al.*, 2021; SOMERS *et al.*, 2006). Estima-se que cerca de 15 a 20% das pessoas experimentarão transtornos de saúde mental, como episódio depressivo

ou transtorno de ansiedade ao longo da vida (BEAR, Tracey L.K. *et al.*, 2020). Dentre a população adulta atendida na atenção básica brasileira, estima-se que a depressão afete cerca de 14,3% desses indivíduos, podendo este valor ir de 21,4% a 31% no Brasil (SANTOS-VELOSO *et al.*, 2019).

A depressão é uma doença complexa e multifatorial, predominância de vazio e tristeza, além da perda da vontade de realizar atividades cotidianas, seguida de fadiga intensa, decorrente das alterações neurofisiológicas e imunológicas (LACH *et al.*, 2017; SEZINI; GIL, 2014). Já a ansiedade é um transtorno definido por perturbações mentais, que está relacionado ao sentimento de medo, apreensão, nervosismo e preocupação intensa que se originam de disfunções imunológicas, endócrinas e neurais (CRYAN; DINAN, 2012).

Os estudos sobre a relação da microbiota com nutrição e doenças mentais indicam que a comunidade de microrganismos em todo o trato gastrointestinal (TGI) está associada aos transtornos depressivos e de ansiedade (RATTO *et al.*, 2020; SIMPSON *et al.*, 2021). A microbiota intestinal produz o neurotransmissor serotonina, o qual está diretamente ligada a sensações de felicidade e humor prevenindo ansiedade e depressão (SANTOS, Taides Tavares dos; VARAVALLO, 2011). Além disso, a microbiota participa de uma via de comunicação bidirecional com o sistema nervoso central (SNC), chamada de eixo microbiota-intestino-cérebro (CAPUCO *et al.*, 2020).

Até o momento, já se sabe que padrões dietéticos saudáveis, como a dieta mediterrânea e alimentos como peixes, vegetais frescos e frutas, estão associados a um menor risco de depressão ou sintomas depressivos, enquanto as dietas ocidentais com alto teor de gordura e bebidas adoçadas se associam ao maior risco de depressão ou sintomas depressivos (HUANG *et al.*, 2019). Muitos dos padrões alimentares que precedem a depressão são os mesmos que ocorrem durante a depressão, incluindo falta de apetite, consumo e desejo elevado por alimentos mais palatáveis e omissão de refeições (RAO *et al.*, 2008). Além desta relação, parece que a alimentação desempenha um papel fundamental no início, bem como na gravidade e na duração da depressão (RAO *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2017).

Os alimentos consumidos parecem modular a microbiota intestinal. Determinados tipos de alimentos produzem mudanças previsíveis nas cepas bacterianas existentes no TGI. E a identidade dessas bactérias afeta diretamente os parâmetros imunológicos e metabólicos do hospedeiro, com amplas implicações para a saúde humana (SINGH *et al.*, 2017). Uma diminuição da diversidade microbiana chamada de disbiose ocasiona

aumento de espécies pró-inflamatórias e consequentes problemas de saúde (GÓMEZ DE CEDRÓN; RAMÍREZ DE MOLINA, 2020).

Dessa forma, a qualidade da alimentação e da saúde mental atuam no equilíbrio da saúde intestinal, portanto, torna-se importante um aprofundamento da relação alimentação, microbiota e cérebro, que avoca o interesse do presente trabalho. Neste sentido, objetiva-se investigar a influência da alimentação na microbiota intestinal e os benefícios na prevenção e/ou recuperação da depressão e da ansiedade, explicitando os mecanismos de ação, os neurotransmissores e os fatores envolvidos.

2 METODOLOGIA

A hipótese de que o desequilíbrio na microbiota intestinal ocasionada pela má alimentação e pelo estilo de vida inadequado estão relacionados ao desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos foi a base para conduzir a pesquisa. Por isso, a questão norteadora desta revisão foi entender a influência da alimentação inadequada na microbiota intestinal e sua relação com as doenças mentais, como ansiedade e depressão.

O artigo foi estruturado da seguinte maneira: (a) formulação da questão de pesquisa e objetivo da revisão; (b) busca de artigos revisados por pares indexados em bancos de dados online; (c) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura dos resumos e dos textos completos; (d) extração de dados das publicações selecionadas e (e) apresentação e discussão dos resultados. A metodologia foi realizada com base no guia do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2010).

A busca pelos artigos foi conduzida na *PubMed*, *Scielo* e Google Acadêmico. Para a realização desse estudo foram utilizados artigos científicos, entre 2010 até 2020, selecionados nos idiomas de português e inglês. As palavras-chaves utilizadas foram: “alimentação”, “microbiota intestinal”, “eixo cérebro-intestino”, “neurotransmissores”, “ansiedade” e “depressão”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E SEUS NEUROTRANSMISSORES

O TGI é constituído por um vasto ecossistema, os microrganismos ali presentes, se relacionam com as células e nutrientes procedentes da alimentação, para garantir assim, o equilíbrio na homeostase intestinal. O conjunto desses microrganismos é denominado

microbiota intestinal, que está posicionada entre a mucosa e o lúmen intestinal (ARAÚJO *et al.*, 2019).

A investigação sobre a relação entre o cérebro e o sistema digestório já ocorre há muito tempo. Por volta do século 19, Willian Beaumont, cirurgião do exército americano, ao tratar de um paciente atingido por uma arma de fogo, pode analisar por meio de uma fistula com acesso ao intestino, que toda vez que o paciente sofria alguma irritação, sua digestão era afetada, sendo essa uma demonstração do quanto o estado emocional alterava o funcionamento do intestino (BARICHELO, 2020).

Ivan Pavlov com o apoio de Carl Ludwig, deram início a uma nova pesquisa utilizando o seguimento dos estudos fundamentados pelo Dr. Beaumont, usando modelos animais, constataram que as interações intestino-cérebro apareciam na etapa cefálica da secreção pancreática e gástrica (BARICHELO, 2020). Já, Walter Cannon evidenciou a manipulação cerebral na modulação da função intestinal, posteriormente mencionado em outro estudo realizado por Cryan e Timothy Dinan (CRYAN; DINAN, 2012)

Há pelo menos 20 anos surgiu evidência sobre a interação das bactérias e o cérebro. Todavia, somente nas últimas décadas tornou-se conhecido no mundo inteiro. As evidências que a microbiota intestinal está relacionada com as modificações de cognição e comportamento corrobora expressivamente para estabelecer o eixo microbiota-intestino-cérebro, atualmente conhecido como eixo intestino-cérebro (do inglês “*Gut-Brain Axis*”). Diversos estudos constatam que a comunicação do eixo intestino-cérebro é bidirecional e acontece entre os órgãos intestinais e o Sistema Nervoso Central (SNC) (CARLESSI *et al.*, 2021; CRYAN *et al.*, 2019; OSADCHIY; MARTIN; MAYER, 2019; STILLING; DINAN; CRYAN, 2014).

Estudos realizados com animais livre de germes, ao serem expostos a antibióticos e a infecções bacterianas, apontam que a interação entre o cérebro e o intestino é vigorosamente manipulada pela microbiota intestinal, sendo modulada a partir do funcionamento neural até as atitudes do indivíduo (LACH *et al.*, 2017).

Segundo Mayer (2011) essa comunicação acontece através do nervo vago e o Sistema Nervoso Entérico (SNE), com o papel crucial de mandar os sinais do encéfalo para o TGI, tanto quanto do TGI para o encéfalo. Sendo assim, uma via bidirecional, capaz de contribuir para regulação alimentar, secreção do ácido gástrico e a resposta inflamatória (MAYER, 2011). A comunicação desenvolvida entre o eixo intestino-cérebro é fundamental para a saúde do indivíduo, dada a capacidade de o intestino influenciar o SNC e SNE. Diferentes tipos de mecanismos de ação teoricamente exercem

essa influência, antes de ser recebida pelo cérebro a informação sensorial do TGI que pode ser influenciada pela microbiota e dessa forma, processada e enviada por diferentes vias de comunicação, tais como a via neural, hormonal e imunológica (YARANDI *et al.*, 2016). Essas alterações nas vias de comunicação entre o intestino e o cérebro são responsáveis pelas alterações fisiológicas e patológicas do indivíduo, através dos efeitos causados na homeostase do SNC (LACH *et al.*, 2017).

A função imunológica do intestino é determinada pela capacidade deste órgão, em conjunto com o sistema imunológico, evitar que agentes nocivos prejudiquem a saúde do indivíduo. A função imune do intestino baseia-se em três linhas de defesa: a microbiota presente no intestino, a mucosa intestinal e o sistema imune intestinal. O tecido linfóide associado ao intestino produz aproximadamente 60% do total das imunoglobulinas (Ig), os famosos anticorpos, tornando o intestino o principal órgão imune do organismo (CARLESSI *et al.*, 2021).

A barreira intestinal possui diversos componentes que atuam na manutenção da homeostase. A microbiota que reside no lúmen tem como atribuição evitar a colonização e o ingresso de bactérias patogênicas no epitélio. Já a camada mucoide, juntamente com a mucina e os peptídeos antimicrobianos, impedem a entrada de antígenos, que são substâncias produzidas por células *Paneth* e calciformes, específicas do epitélio intestinal, células. É na camada mucoide que o IgA, é expelido através de células plasmáticas localizada na lâmina própria. Onde também, estão situadas as células do Sistema Imune ativadas por citocinas movidas pela ativação de receptores de reconhecimento padrão (PRRs), *toll-like* e receptores de domínio oligomerização de ligação de nucleotídeos (NODs) (RODRIGUES *et al.*, 2016).

As células específicas do epitélio intestinal podem alternativamente carregar antígenos para células M na lâmina própria, podendo através de células dendríticas (células apresentadoras) para o seguimento e provocar as células T, para gerar diferentes perfis como Th1, Th2 e Treg. As citocinas Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gamma (IFN- γ) são mediadores inflamatórios liberados nesse processo, em que podem afetar as junções firmes, acarretando desordem na permeabilidade intestinal (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Cabe destacar que permeabilidade intestinal se refere à propriedade das membranas do trato intestinal de permitir o tráfego de diferentes macromoléculas. O aumento da permeabilidade intestinal facilita a entrada de antígenos e bactérias presentes no intestino. Logo, os lipopolissacarídeos (LPS), principais componentes da membrana

externa de bactérias gram-negativas, podem ativar receptores chamados toll-like 4 (TLR4), o que irá acarretar a liberação de citocinas pró-inflamatórias no SNC e no TGI (YARANDI *et al.*, 2016). A principal via ativada através da ligação do LPS ao TLR4 é a via do fator de transcrição *Nuclear Factor kappa B* (NFkB), que após se translocar ao núcleo, promove a transcrição de diversos genes inflamatórios (CARLESSI *et al.*, 2021). O intestino é munido também de células especializadas chamadas de enteroendócrinas (EECs, do inglês *enteroendocrine cells*), as quais estão aptas a produzirem peptídeos e outras moléculas sinalizadores, tais como a colecistocinina, serotonina e um peptídeo tipo glucagon, especialmente após alimentação abundante em gorduras e carboidratos (LACH *et al.*, 2017; RAYBOULD, 2010). No sistema digestório há uma inervação intrínseca, que ocorre pelo meio de circuitos neurais que formam o Sistema Nervoso Entérico (SNE), e é mediada pelo SNC. A responsabilidade dos neurônios extrínsecos é o desempenho motor do TGI e de conduzir as informações para o SNC (PESENTI; MAGENIS; MACAN, 2019).

O SNC é composto pela medula espinhal e pelo encéfalo tendo como responsabilidade receber e processar informações, e no intestino desempenha papel de regular as funções gastrointestinais, tais como a secreção de mucina, a motilidade e a produção hormonal (MAYER, 2011). Os gânglios e os nervos fazem parte do Sistema Periférico, sendo sua maior parte constituída por axônios (prolongamento de neurônios), da qual os corpos celulares estão localizados no SNC (BEAR, Mark F; CONNORS; PARADISO, 2008). Já o SNE é formado por uma rede de gânglios que estão introduzidos na parede do TGI e interconectados por fibras nervosas (VEDOVATO *et al.*, 2014). Cerca de 200 a 600 milhões de neurônios provém da crista neural do SNE, representando e caracterizando a maior e mais profunda rede neural do Sistema Autônomo e Periférico (FORSYTHE; KUNZE, 2013).

Os neurotransmissores noradrenalina, adrenalina e dopamina são caracterizadas como catecolaminas. Dentre as funções exercidas pelas catecolaminas, destaca-se a relação com o Sistema Imunológico, com a microbiota intestinal, motilidade gastrointestinal, e também atua na regulação do fluxo sanguíneo e absorção de nutrientes necessários (XUE *et al.*, 2018). A noradrenalina sendo um neurotransmissor de fundamental importância para o Sistema Nervoso Simpático (SNS), dada sua capacidade de ativar a resposta de fuga ou luta, e como já mencionado atua na regulação do fluxo sanguíneo (LYTE, 2011).

No SNC, a acetilcolina, é caracterizada como um neurotransmissor parassimpático primário disponibilizados pelas fibras que aparecem nos gânglios por toda a extensão da medula espinhal e nervo vago, chamadas de fibras nervosas pré-ganglionares. Sua atuação no SNC é primordial para a execução de funções cognitivas como a memória e o aprendizado (VEDOVATO *et al.*, 2014).

Por sua vez, a serotonina, é um importante neurotransmissor do SNC e TGI, e tem como função regular sono, apetite, sensibilidade, comportamento, ciclo circadiano e humor. Uma expressiva quantidade desse neurotransmissor é produzido no TGI e não no cérebro como se acreditava (VEDOVATO *et al.*, 2014). É sintetizada a partir do aminoácido triptofano e sua produção no intestino depende da qualidade de bactérias que habitam a microbiota do indivíduo (O'MAHONY *et al.*, 2015).

O ácido gama-aminobutírico (GABA) também compõe o SNE, em vista disso tem o envolvimento nas funções gastrointestinais, porém é mais relacionado com a motilidade (MAZZOLI; PESSIONE, 2016). Sobretudo, é considerado o principal neurotransmissor inibitório do SNC, sendo responsável por manter a regulação das funções fisiológicas e psicológicas, de modo que se porventura esse neurotransmissor vir a se desregular, poderá causar grandes alterações, tal como, o surgimento de distúrbios como ansiedade e depressão (BARRETT *et al.*, 2012).

Em contrapartida, o glutamato é o único nutriente considerado como um neurotransmissor, ao utilizar o lado luminal para ativar o nervo vago. Essa via de comunicação acaba estimulando a liberação de mucina e Oxido Nítrico (NO), que por sua vez estimula células chamadas de enterocromafins, sendo elas encarregadas de produzir e secretar a serotonina (TORII; UNEYAMA; NAKAMURA, 2013).

Até o momento, sabe-se que existe uma comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro, o eixo microbiota-intestino-cérebro, ocorre por meio de várias vias, incluindo o nervo vago, o sistema imunológico, as vias neuroendócrinas e metabólitos derivados de bactérias, influenciando a neurotransmissão e os comportamentos associados a condições neuropsiquiátricas (SANDHU *et al.*, 2017). E, a alimentação faz parte deste processo influenciando diretamente a microbiota e a manutenção da saúde do cérebro.

3.2 O PAPEL DA MICROBIOTA NA FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

O primeiro contato que o ser humano tem com a microbiota é logo após o seu nascimento, sua diversidade dependerá de diversos fatores, tais como: tipo de parto, (normal ou cesárea), tempo de amamentação, tipo de leite (materno ou fórmula infantil) e idade gestacional (VANDENPLAS; ZAKHAROVA; DMITRIEVA, 2015). A colonização no início da vida, irá refletir no desenvolvimento do SNE, SNC e Sistema Imunológico, sua influência poderá ter relação na vida adulta, apresentando alterações da resposta imunológica e no metabolismo (BORRE *et al.*, 2014).

A microbiota intestinal é composta por uma variedade de microrganismos, envolvendo diversos gêneros, cepas e espécies de bactérias (LEITE *et al.*, 2014). Sua ação metabólica é semelhante à realizada pelo fígado, os microrganismos presentes no TGI são responsáveis pela sintetização de vitaminas importantes para o metabolismo, como a vitamina K e vitaminas do complexo B, que são produzidas pelas bactérias *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus Clostridium*, *Enterobacterium* e *Streptococcus* sendo sintetizadas no cólon intestinal (BARBOSA *et al.*, 2010). A síntese de triptofano e melatonina também podem ser realizada pelas bactérias intestinais (KAUR; BOSE; MANDE, 2019).

A predominância de células bacterianas transcende a quantidade de células humanas (SENDER; FUCHS; MILO, 2016). Em torno de 90% são células de origem microbiana, equivalendo próximo de 100 trilhões de células que juntas somam aproximadamente de 1 a 2 kg em indivíduos adultos (FORSYTHE; KUNZE, 2013)13). A biodiversidade e construção da microbiota intestinal está profundamente ligado à saúde, à doenças metabólicas, imunológicas ou neurológicas (CLEMENTE *et al.*, 2012). Segundo Leite *et al.*, (2014) a ação bactericida do suco gástrico, pâncreas e da bile, ocorrente no estômago e no intestino delgado, faz com que a propagação das espécies não seja uniforme por toda a extensão do tubo digestivo, sendo assim, é pouco presente nesses dois locais mencionados. Entretanto, diferentemente do que acontece na região do cólon, onde predomina a maioria da microbiota, pois tem como beneficiamento, o baixo peristaltismo, ausência de secreção enzimática e possui abundância de nutrientes (LEITE *et al.*, 2014).

O TGI é coberto por uma camada de células epiteliais, com bactérias patogênicas e benéficas. Desse modo para que haja um bom funcionamento intestinal é imprescindível, que essas bactérias estejam em equilíbrio constante, chamado

homeostase, se por algum motivo ocorrer a desregulação da microbiota, e o número de bactérias patogênicas aumentar, resultará em disbiose, em má permeabilidade intestinal e inflamação da mucosa (CHAKAROUN; MASSIER; KOVACS, 2020).

O estresse excessivo pode ser um dos fatores envolvidos no mal funcionamento da microbiota intestinal, dessa forma o indivíduo torna-se suscetível a desenvolver distúrbios como ansiedade e depressão. E ainda, autores asseguram a capacidade que as bactérias intestinais possuem de liberar toxinas, metabólitos e neuro-hormônios que são capazes de afetar e modificar o humor, como também os hábitos alimentares desse indivíduo, da mesma forma essa característica ocorre na depressão (RATTO *et al.*, 2020).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), butirato, acetato e o propionato, são produzidos pela fermentação dos nutrientes disponíveis no intestino pelas bactérias benéficas ou bifidobactérias. Entretanto o butirato é o que desempenha a função na sinalização metabólica e na comunicação das células com o microbioma (ZORZO, 2017). Entende-se que as crises de ansiedade e depressão estão ligadas com os biomarcadores de inflamação, como a Interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa e TNF- α os quais indicam ativação do sistema imune (CRYAN; DINAN, 2012).

Pressupõe-se que o LPS exerce papel essencial na interação intestino-cérebro devido à associação de acarretar em ansiedade, déficit cognitivo, aumento de sensibilidade à dor visceral e sintomas depressivos, em consequência a modificações na permeabilidade intestinal (MARINHO, 2017). Os microrganismos que habitam o sistema digestivo intervêm no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), assim como no sistema imune, relacionando-se diretamente com a depressão (CRYAN; DINAN, 2012).

A serotonina, principal neurotransmissor envolvido na fisiopatologia da depressão, regula a mobilidade intestinal, o humor, o sono, o apetite, o ciclo circadiano e o comportamento, e algumas bactérias liberam esse neurotransmissor como metabólito secundário. Deste modo, sendo o triptofano precursor da serotonina o desequilíbrio decorrente nesse metabólito, associa-se a doenças gastrointestinais e modificações cerebrais, assim como no estado de saúde mental do indivíduo (BORRE *et al.*, 2014; CRYAN; DINAN, 2012).

Jiang *et al.* (2015) realizaram estudo com indivíduos saudáveis e depressivos, e ao confrontar a microbiota de cada grupo, apontaram várias diferenças, de modo que os pacientes com depressão tinham diminuição da colonização de Firmicutes, e um crescimento na colonização de Bacteroidetes e Proteobacteria. Os autores referem que as

mudanças na composição da microbiota fecal, mostrando a predominância de alguns grupos bacterianos potencialmente nocivos ou uma redução nos gêneros bacterianos benéficos especialmente nos pacientes com depressão. Além disso, eles observaram uma correlação negativa entre *Faecalibacterium* e a gravidade dos sintomas depressivos (JIANG et al., 2015).

Burokas *et al.* (2017) realizou um estudo com prebióticos (frutooligossacarídeo e galactoligossacarídeo) a fim de investigar o comportamento relacionado a depressão, estresse e ansiedade em ratos. A utilização de prebióticos alterou acentualmente a química cerebral e o comportamento dos roedores referente aos transtornos em questão, nesse modo a modulação da microbiota é modificada pelo uso de prebióticos (BUROKAS *et al.*, 2017).

Acredita-se que a ingestão de vitaminas, probióticos e prebióticos possa ajudar na inflamação ocasionado pelo desequilíbrio da microbiota intestinal e assim melhorar também os sintomas cerebrais. Os níveis adequados de ácido fólico (B9) e vitamina B6, irão auxiliar a manter a resposta imune intestinal, uma vez que a vitamina B9 está envolvida diretamente no aumento da inflamação intestinal (PESENTI, et al., 2019).

Sabe-se que os maus hábitos alimentares, fatores genéticos, quadros inflamatórios crônicos estão relacionados ao surgimento de depressão, estresse e ansiedade. Nesse sentido, o controle alimentar, no qual a dieta seja rica em vitaminas e probióticos demonstra ser uma alternativa para utilizar em pacientes que possuem distúrbios neuropsiquiátricos (LEVY et al., 2017). Logo, a regulação da microbiota intestinal parece ser positivo no tratamento dos sintomas de ansiedade (YANG et al., 2019).

3.3 MECANISMO DE AÇÃO DO CONSUMO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NA MICROBIOTA

O conceito de alimentos funcionais surgiu na década de 80 no Japão, com o intuito de buscar novos alimentos com propriedades especiais, o governo almejava atender sua população, na qual, a expectativa de vida ia crescendo no decorrer dos anos. Para ser classificado nesse grupo de alimentos, o mesmo deve fornecer além da nutrição primária, promover a saúde. Sendo assim, os prebióticos e probióticos considerados como alimentos funcionais, podem ser promotores da saúde intestinal (SILVA; MARTINS, 2015).

O conceito de prebióticos foi introduzido em 1953, por Gibson e Roberfroid, como substratos alimentares, não dirigíveis no intestino delgado, são as principais fontes de

alimento para o crescimento de microrganismos. No intestino grosso, são metabolizados por bactérias benéficas, nas quais, iram modular a microbiota do cólon, dessa forma, auxiliar no desenvolvimento de bactérias não patogênicas (RAIZEL *et al.*, 2011). Em 1995, surgiu a definição no qual, era conceituado como uma substância não dirigível, estimulando um aglomerado de bactérias no cólon, auxiliando assim, na melhoria da saúde do indivíduo, entretanto, novas pesquisas vêm analisando a possibilidade de estender esse significado para outras partes do organismo humano (VANDEPUTTE *et al.*, 2017).

De acordo com Ballus (2010), o prebiótico afeta de forma benéfica o indivíduo que o ingere, devida sua capacidade de seletividade, onde estimula o crescimento de um determinado grupo de bactérias ou de espécies existentes no colón, seu conceito é similar ao das fibras, porém, o que o difere, é relacionado a seletividade que os prebióticos preconizam (BALLUS *et al.*, 2010). Todavia, o uso de quantidades desmedidas de prebióticos, podem resultar em cólicas, inchaço, distensão abdominal, flatulência. No entanto, a dose para que haja essas desordens, é bastante alta, sendo reversível, com a cessação do uso, a recomendação indicada para obter o efeito benéfico dos prebióticos é de 18 a 20 g/dia (RAIZEL *et al.*, 2011).

Existem alguns critérios necessários para que uma substância ou ingrediente seja definido como prebiótico, bem como: ser de origem vegetal, não ser absorvido na parte superior do TGI, fazer parte de um conjunto de moléculas, não sofrer ação das enzimas digestivas, ser fermentado por uma seletiva colônia de bactérias eventualmente benéficas ao colón. Auxiliando assim, para que a composição da microbiota intestinal seja mais saudável para o indivíduo (MARTINEZ *et al.*, 2015).

Para representar os prebióticos podemos citar o galactoligossacarídeos, inulina, xilo-oligossacarídeos, glico-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, frutooligossacarídeos, entre outros (STURMER *et al.*, 2012). Porém, dentre os principais prebióticos, a inulina e os oligossacarídeos, em especial os frutooligossacarídeos, ganham um maior destaque. O açúcar natural é um elemento encontrado em diversos alimentos como frutas, leite, mel e vegetais, esse componente é denominado oligossacarídeo. O mel é classificado como alimento funcional que atua como prebiótico, em virtude disto, tem como efeito, a redução do risco de câncer, diminuição nos níveis de colesterol, regulação do trânsito intestinal e também a regulação da pressão arterial (PEREIRA; LUSNE, 2019).

A oligofrutose e a inulina, são também considerados componentes funcionais, sendo eles, carboidratos titulados frutanos, que possuem influência tanto nos processos bioquímicos, quanto nos fisiológicos do organismo, sucedendo assim, a diminuição do risco de surgimento de várias patologias e conseqüentemente, a melhoria da saúde do indivíduo. Justamente, por serem formados por carboidratos complexos e tendo uma forma molecular, que os deixam resistentes sobre a ação hidrolítica, que é causada pela enzima da saliva e do intestino, ao não sofrerem danos com essa ação, chegam assim, intactos no colón (STRUMER *et al.*, 2012).

Alguns estudos avaliam os efeitos dos prebióticos, em relação a biodisponibilidade de minerais, na qual, ao longo dos anos vem sendo ponto de muita contradição. Entende-se que os prebióticos colaboram para a absorção de magnésio, ferro e cálcio, em virtude de que, no intestino grosso ocorre sua demasiada fermentação, seguido de uma expressiva produção de AGCC, ocasionando a ampliação no agrupamento de minerais ionizados e a redução do ph luminal. Em decorrência disso, acontece um crescimento na solubilidade do mineral e um imediato estímulo a propagação ativa e passiva (SILVA; MARTINS, 2014).

O alimento é primordial para que o intestino estabilize sua massa celular funcional, a maioria dos oligossacarídeos e polissacarídeos decorrentes da dieta, são conjuntamente hidrolisadas na parte superior do sistema digestório. Já, os monossacarídeos subseqüentes, são aspirados e transportados para o fígado, bem como, para a circulação sistêmica. Os carboidratos atuam na soltura de vários hormônios gastrointestinais, como também, servem de substância para as vias metabólicas fundamentais. Em decorrência, desse processo metabólico, ocorre a fermentação, gerando os gases ($H_2CO_2CH_4$), AGCCs, como proprionato, acetato e burinato, sendo este, um combustível essencial para a mucosa intestinal, no qual atinge a proliferação, apoptose e diferenciação dos colonócitos, e por fim, ocorre a produção de ácidos orgânicos, sendo eles, fumarato, succinato e lactato (LOVEGROVE *et al.*, 2017).

Os probióticos do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram utilizados em estudos, onde demonstrou sua ação benéfica na produção de GABA, sendo ele o principal neurotransmissor inibidor do SNC, pois quando seu funcionamento está anormal ocasiona os sintomas relacionados com a depressão e ansiedade (BARRETT *et al.*, 2012). Ao contrário, os prebióticos reduzem a permeabilidade intestinal e a inflamação em doenças metabólicas (STROWSKI; WIEDENMANN, 2009).

A origem da palavra probiótico é grega, seu significado é “pró-vida”. Esse termo foi apresentado em 1907 pelo imunologista Elie Metchnikoff, quando propôs que o ácido lácteo produzidos pelas bactérias no leite fermentado poderia trazer benefícios à saúde, e dessa forma, iniciou-se os estudos para verificar seus efeitos no organismo(SOUZA SANTOS *et al.*, 2020). Enquanto, na literatura médica esse termo foi usado em 1965, por Lilly e Stillwell, relatando que a substância secretada de um microrganismo leva o desenvolvimento de outro, e desde então, vem obtendo algumas definições e conceitos (STÜRMER *et al.*, 2012).

Em 2006, Saad definiu probiótico como “suplemento alimentar composto de células microbianas vivas, as quais têm efeitos benéficos para o hospedeiro, por melhorar ou manter o equilíbrio microbiano no intestino”. Todavia, os probióticos são “microrganismos vivos que, ao serem administrados em quantidades adequadas, trazem benefícios a saúde do indivíduo”. No entanto, para classificar esses microrganismos em probióticos, existem alguns critérios estabelecidos para essa definição, tais como: estabilidade à secreção ácida e aos sais biliares; ser de origem humana; capacidade de colonizar no TGI; produzir compostos antimicrobianos; influenciar atividade metabólica local (KECHAGIA *et al.*, 2013)

Os benefícios oriundos dos probióticos é devida sua capacidade de inibir agentes patológicos, no qual agem para prejudicar o revestimento da mucosa intestinal, sendo esses microrganismos vivos, capazes de colonizar, multiplicar-se, e manter o equilíbrio na microbiota intestinal, e assim promover benefícios à saúde do indivíduo. Contudo, para exercer a função “probiótica” é indispensável que haja um nível de colonização adequada, no mínimo 10^7 UFC/grama de conteúdo presente no intestino (BARBOSA *et al.*, 2011).

Dentre os diversos efeitos benéficos concedidos pelo uso de probióticos, alguns se destacam mais, como a estabilização do equilíbrio da microbiota intestinal, mediante ao uso de antibióticos, melhoria da resistência gastrointestinal à proliferação de microrganismos patogênicos, auxílio na digestão, estimulação da imunidade, antagonismo contra microrganismos indesejáveis, aumento na absorção de minerais como a modulação da absorção do cálcio e de vitaminas (SANTOS, Taidés Tavares dos; VARAVALLO, 2011). E ainda, há redução de enzimas geradas pelas bactérias patogênicas, levando a quebra de compostos carcinogênicos, logo ocorre a redução do risco de neoplasia (STÜRMER *et al.*, 2012)

Os probióticos são habitualmente encontrados em produtos de origem láctea, os laticínios colaboram para sobrevivência de probióticos ao suco gástrico, devido ao seu efeito tampão e protetor (POSSER SIMEONI *et al.*, 2014). Entretanto, no mercado também existem sachês e cápsulas contendo probióticos, onde esses microrganismos se encontram na forma liofilizada, diversos produtos alimentícios vêm sendo estudados, com o intuito de verificar o potencial condutor de microrganismo probióticos, que o mesmo possui, para que assim, haja diversidade sensorial disponível no mercado (MELO *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2021).

Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, estão dentre as cepas mais utilizadas como probióticos, pertencentes da classe de bactérias Gram-positivas fermentadoras, não são toxicogênicas nem patogênicas, sua maior atribuição se caracteriza pela capacidade de utilizar os carboidratos para produzir ácido lácteo, ajudando na fermentação dos alimentos (SLAVIN, 2013). E ainda, os *Lactobacillus* podem colaborar indivíduos com intolerância a lactose, reduzir a diarreia e constipação infantil, alivia a sintomas da síndrome do intestino irritável, auxilia na resistência a infecções por *Salmonella*. No entanto, as bifidobactérias estimulam os sistemas imunológicos, auxiliam no aumento da absorção de minerais e vitaminas, bem como a produção de vitamina B, através da produção de ácidos láctico e acético inibem a propagação de agentes patogênicos, no sangue tem a capacidade de diminuir a concentração de amônia e colesterol e ainda, reestabelece a microbiota intestinal após uso de antibióticos (PEREIRA; LUSNE, 2019).

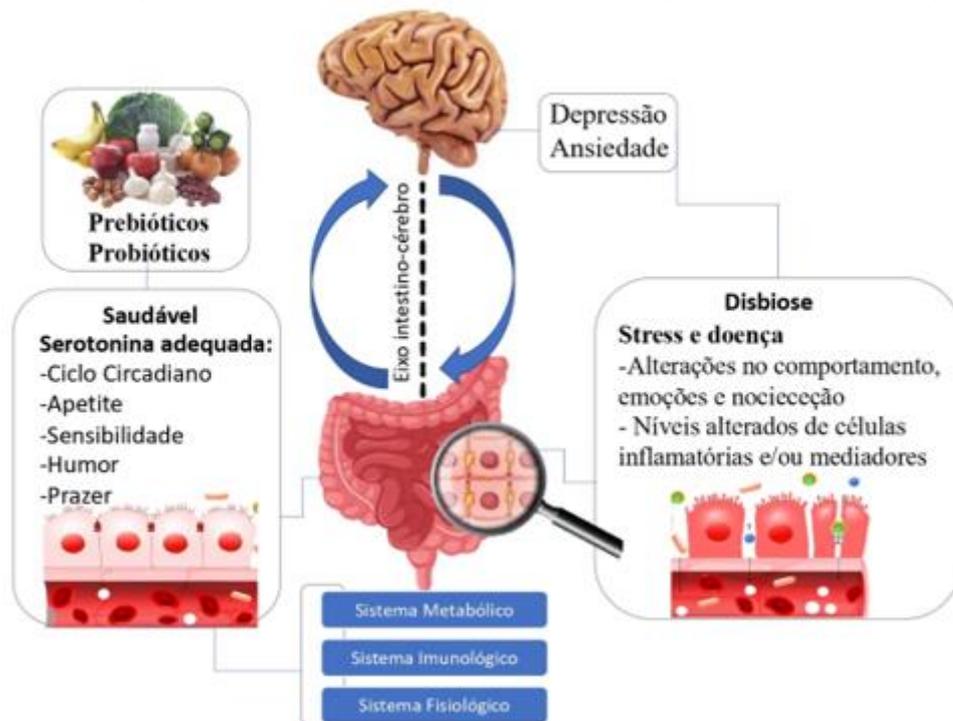
Em um estudo realizado com 132 humanos saudáveis, no qual consumiram no decorrer de três semanas *Lactobacillos casei*, foi evidenciado uma melhora expressiva na escala de humor, em relação ao grupo controle. Já, em outro estudo realizado com 39 indivíduos com síndrome de fadiga crônica, o mesmo probiótico foi administrado no período de sessenta dias, demonstrando que pela Escala de Beck (escala que demonstra os níveis de depressão), não sofreu alterações em relação a população controle, porém demonstrou melhora significativa no *Anxiety Inventory* (MARINHO, 2017). No entanto, (MESSAOUDI *et al.*, 2011), realizou uma fusão de *Lactobacillos belveticus* e *Bifidobacterium longum* durante trinta dias, em 55 indivíduos saudáveis, o estudo mostrou uma melhora nas pontuações da escala de ansiedade, depressão, raiva e também a diminuição dos níveis de cortisol, relacionado com o grupo controle.

A fermentação pode influenciar na biodisponibilidade de alguns nutrientes relacionados com caracteres neurocognitivas, tais como: vitamina C, zinco, fósforo, cálcio, ácido fólico. Um estudo realizado com 23 pessoas saudáveis, no qual foi

administrado três cadeias de probióticos, identificou nas fezes desses indivíduos, uma elevada concentração de ácido fólico (MARINHO, 2017). E ao administrar uma dose baixa de germen de soja fermentado, em roedores com intestino inflamado, Moussa *et al.* (2012), notou que o tratamento diminuiu a resposta inflamatória, reduziu a permeabilidade e hipersensibilidade do intestino dos roedores.

A fermentação auxilia também, para promover o crescimento da microbiota intestinal, por intermédio dos flavonoides que atuam de forma sinalizadora para as bactérias, atraindo as mesmas para modular e inter-relacionar-se com ambiente. O GABA é encontrado em diversos tipos de alimentos, porém, em grandes quantidades em alimentos fermentados, como por exemplo farelo de arroz e lentilhas, sendo o GABA como o neurotransmissor principal do sistema inibitório, atua diretamente na ansiedade (MARINHO, 2017). Um estudo mostrou que ao longo prazo, o produto fermentado que foi administrado aos animais, teria um efeito superior ao do GABA, que foi administrado em outro grupo de animais, e semelhante ao da fluoxetina, dessa forma, a conclusão feita pelos autores, foi que o produto fermentado “*Mosnascus*”, possui potencial expressivo para melhorar os sintomas de depressão, por intermédio da diminuição da atividade de dopamina (CHUANG *et al.*, 2011).

Figura 1. Alimentação e microbiota saudável ou em disbiose na relação com a ansiedade e depressão.



Fonte: elaborada pelos autores.

Na atuação dos probióticos, são atribuídos em 3 possíveis mecanismos, o primeiro, está relacionado com a eliminação da maior quantidade de células possíveis, por meio da produção de compostos, com função de reduzir os micróbios, competição de nutrientes e sítios de adesão. O segundo mecanismo, é a diminuição ou aumento da ação enzimática, causando a alteração no metabolismo microbiano. Já, o terceiro está ligado a imunidade do indivíduo, sendo ela, estimulada através do aumento dos níveis de anticorpos e da ação dos macrófagos (SANTOS, Rosilene Brito; BARBOSA; BARBOSA, 2011).

Os probióticos provenientes da dieta sofrem ação dos lactobacilos no intestino delgado e as bifidobactérias no colón, através desse processo, surgem os efeitos dos probióticos no organismo, tal como, a modulação da microbiota intestinal, alterações do metabolismo microbiano, estímulo da imunidade do indivíduo, absorção de alguns nutrientes, dentre outros efeitos. Já, os prebióticos como a inulina e a oligofrutose, no intestino delgado não são digeridas, nem absorvidas, é no colón que elas são fermentadas, esse processo é denominado efeito bifidogênico (UYEDA *et al.*, 2016)

Em decorrência dos diversos efeitos benéficos atribuídos aos prebióticos e probióticos, esse fator tem chamado tanto a atenção de pesquisadores como de indústrias, com a finalidade de estudar e desenvolver produtos que tenham na sua composição esses microrganismos. Mais estudos são necessários, a fim de, proporcionar segurança, dosagem correta, para evitar possíveis efeitos colaterais (RAIZEL *et al.*, 2011).

Os prebióticos são fundamentais para manutenção da microbiota em homeostase, pois favorecem o crescimento e manutenção das bifidobacteria, além de serem fermentados por elas. Já os probióticos são essenciais para o desempenho das funções das células imunes sistêmicas e das células epiteliais intestinais. Ambos possuem propriedades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. Probióticos e prebióticos possuem um papel importante no desenvolvimento das respostas imunes, modulando-as e evitando alguns distúrbios imunológicos (COSTA; VARAVALLLO, 2011) incluindo depressão e ansiedade (Figura 1).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da pesquisa realizada foi possível verificar que existem evidencias que a microbiota intestinal está associada com as alterações de comportamento e cognição, o que colabora para determinar a relação no eixo intestino-microbiota-cérebro. Estudos mostram que essa interação é modulada pela microbiota intestinal.

O equilíbrio da microbiota intestinal é essencial para a qualidade de vida do indivíduo, dada a sua capacidade de influenciar em diversas funções no organismo, podendo ser origem fisiológica, imunológica ou metabólica, e seu mal funcionamento pode aumentar a permeabilidade intestinal e conseqüentemente ocasionar distúrbios como ansiedade e depressão. Portanto, a melhor forma de garantir uma microbiota de equilibrada é ter uma alimentação de qualidade, rica em vitaminas, bem como fazer uso de prebióticos e probióticos, desde que em quantidades adequadas. Os efeitos benéficos atribuídos ao uso de probióticos e prébióticos destacam-se, sobretudo, a estabilização do equilíbrio da microbiota intestinal, mediante sua modulação.

Neste sentido, a microbiota intestinal saudável depende de uma alimentação adequada, e ao manter o equilíbrio da homeostase intestinal, pode ser possível prevenir, assim como, auxiliar no tratamento dos distúrbios de ansiedade e depressão. No entanto, é preciso ter mais estudos com metodologias mais robustas, a fim de clarear os aspectos pontuais abordados nessa pesquisa, bem como, obter novas descobertas.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Débora Gomes de Sousa; SOUSA, Larruama Priscylla Fernandes de Vasconcelos Ana Karla Bezerra da Silva Lima; MARTINS, Alexandra de Moraes; SOUSA, Erika Epaminondas de; VASCONCELOS, Gabriela Miron de Sousa. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: Importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. *Temas em Saúde*, vol. 19, no. 4, p. 1–9, 2019. .

BALLUS, Cristiano Augusto; KLAJN, Vera Maria; CUNHA, Márcio Ferraz; DE OLIVEIRA, Marlon Leonardo; FIORENTINI, Ângela Maria. Aspectos científicos e tecnológicos do emprego de culturas probióticas na elaboração de produtos lácteos fermentados: Revisão. *Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, vol. 28, no. 1, p. 85–96, 2010. <https://doi.org/10.5380/cep.v28i1.17900>.

BARICHELLO, Tatiana. O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro na fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos. *Programa De Atualização Em Psiquiatria Volume 9 Ciclo 4*, , p. 2020, 2020. <https://doi.org/10.5935/978-65-87335-03-2.c0003>.

BARRETT, E; ROSS, R P; O'TOOLE, P W; FITZGERALD, G F; STANTON, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology, England*, vol. 113, no. 2, p. 411–417, Aug. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.

BEAR, Mark F; CONNORS, Barry; PARADISO, Michael. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 3rd ed. Porto Alegre: [s. n.], 2008.

BEAR, Tracey L.K.; DALZIEL, Julie E.; COAD, Jane; ROY, Nicole C.; BUTTS, Christine A.; GOPAL, Pramod K. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. *Advances in Nutrition*, vol. 11, no. 4, p. 890–907, 2020. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>.

BORRE, Yuliya E; O'KEEFFE, Gerard W; CLARKE, Gerard; STANTON, Catherine; DINAN, Timothy G; CRYAN, John F. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine, England*, vol. 20, no. 9, p. 509–518, Sep. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>.

BUROKAS, Aurelijus; ARBOLEYA, Silvia; MOLONEY, Rachel D; PETERSON, Veronica L; MURPHY, Kiera; CLARKE, Gerard; STANTON, Catherine; DINAN, Timothy G; CRYAN, John F. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological psychiatry, United States*, vol. 82, no. 7, p. 472–487, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>.

CAPUCO, Alexander; URITS, Ivan; HASOON, Jamal; CHUN, Rebecca; GERALD, Brittany; WANG, Jason K; KASSEM, Hisham; NGO, Anh L; ABD-ELSAYED, Alaa; SIMOPOULOS, Thomas; KAYE, Alan D; VISWANATH, Omar. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Advances in Therapy*, vol. 37, no. 4, p. 1328–1346, 2020. DOI 10.1007/s12325-020-01272-7. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>.

CARLESSI, Anelise S.; BORBA, Laura A.; ZUGNO, Alexandra I.; QUEVEDO, João; RÉUS, Gislaïne Z. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *European Journal of Neuroscience*, vol. 53, no. 1, p. 222–235, 2021.

<https://doi.org/10.1111/ejn.14631>.

CHAKAROUN, Rima M; MASSIER, Lucas; KOVACS, Peter. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*, vol. 12, no. 4, p. 1082, 14 Apr. 2020. DOI 10.3390/nu12041082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295104>.

CHUANG, Chia-Ying; SHI, Yeu-Ching; YOU, He-Pei; LO, Yi-Hiyuan; PAN, Tzu-Ming. Antidepressant effect of GABA-rich monascus-fermented product on forced swimming rat model. *Journal of agricultural and food chemistry*, United States, vol. 59, no. 7, p. 3027–3034, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1021/jf104239m>.

CLEMENTE, Jose C; URSELL, Luke K; PARFREY, Laura Wegener; KNIGHT, Rob. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, vol. 148, no. 6, p. 1258–1270, Mar. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>.

COSTA, Eliseu dos Santos; VARAVALLO, Maurilio Antonio. Probióticos e Prebióticos: Relações com a imunidade e promoção da saúde. *Revista Científica do ITPAC*, vol. 4, no. 2, p. 4–11, 2011.

CRYAN, John F; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, no. 10, p. 701–712, 2012. DOI 10.1038/nrn3346. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>.

CRYAN, John F; O'RIORDAN, Kenneth J; COWAN, Caitlin S M; SANDHU, Kiran V; BASTIAANSEN, Thomaz F S; BOEHME, Marcus; CODAGNONE, Martin G; CUSSOTTO, Sofia; FULLING, Christine; GOLUBEVA, Anna V; GUZZETTA, Katherine E; JAGGAR, Minal; LONG-SMITH, Caitriona M; LYTE, Joshua M; MARTIN, Jason A; MOLINERO-PEREZ, Alicia; MOLONEY, Gerard; MORELLI, Emanuela; MORILLAS, Enrique; ... DINAN, Timothy G. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, United States, vol. 99, no. 4, p. 1877–2013, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.

FORSYTHE, Paul; KUNZE, Wolfgang A. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, Switzerland, vol. 70, no. 1, p. 55–69, Jan. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z>.

GÓMEZ DE CEDRÓN, Marta; RAMÍREZ DE MOLINA, Ana. Chapter 28 - Precision nutrition to target lipid metabolism alterations in cancer. In: FAINTUCH, Joel; FAINTUCH PRACTITIONERS AND PROVIDERS, Salomao B T - Precision Medicine for Investigators (eds.). *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers*. [S. l.]: Academic Press, 2020. p. 291–299. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00028-9>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128191781000289>.

HUANG, Qingyi; LIU, Huan; SUZUKI, Katsuhiko; MA, Sihui; LIU, Chunhong. Linking What We Eat to Our Mood: A Review of Diet, Dietary Antioxidants, and Depression. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), vol. 8, no. 9, p. 376, 5 Sep. 2019. DOI 10.3390/antiox8090376. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491962>.

JIANG, Haiyin; LING, Zongxin; ZHANG, Yonghua; MAO, Hongjin; MA, Zhanping; YIN, Yan; WANG, Weihong; TANG, Wenxin; TAN, Zhonglin; SHI, Jianfei; LI, Lanjuan; RUAN, Bing. Altered fecal microbiota composition in patients with major

depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, Netherlands, vol. 48, p. 186–194, Aug. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>.

KAUR, Harrisham; BOSE, Chandrani; MANDE, Sharmila S. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Frontiers in neuroscience*, vol. 13, p. 1365, 18 Dec. 2019. DOI 10.3389/fnins.2019.01365. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920519>.

KECHAGIA, Maria; BASOULIS, Dimitrios; KONSTANTOPOULOU, Stavroula; DIMITRIADI, Dimitra; GYFTOPOULOU, Konstantina; SKARMOUTSOU, Nikoleta; FAKIRI, Eleni Maria. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN nutrition*, vol. 2013, p. 481651, 2 Jan. 2013. DOI 10.5402/2013/481651. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24959545>.

LACH, Gilliard; MORAIS, Lívia Hecke; COSTA, Ana Paula Ramos; HOELLER, Alexandre Ademar. Envolvimento Da Flora Intestinal Na Modulação De Doenças Psiquiátricas. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, vol. 29, no. 1, p. 64–82, 2017. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6413>.

LEITE, Luciana; GULLÓN, Beatriz; ROCHA, Jefferson; KÜCKELHAUS, Selma. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. *Boletim Informativo Geum*, vol. 5, no. 2, p. 54, 2014. .

LOVEGROVE, A; EDWARDS, C H; DE NONI, I; PATEL, H; EL, S N; GRASSBY, T; ZIELKE, C; ULMIUS, M; NILSSON, L; BUTTERWORTH, P J; ELLIS, P R; SHEWRY, P R. Role of polysaccharides in food, digestion, and health. *Critical reviews in food science and nutrition*, vol. 57, no. 2, p. 237–253, 22 Jan. 2017. DOI 10.1080/10408398.2014.939263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921546>.

LYTE, Mark. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, United States, vol. 33, no. 8, p. 574–581, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>.

MARINHO, Mónica. Back to Ancient Cooking: Fermented Foods, Microbiota and Mental Health. *Psilogos*, vol. 15, no. 2, p. 68–80, 2017. .

MAYER, Emeran A. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, no. 8, p. 453–466, 2011. DOI 10.1038/nrn3071. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3071>.

MAZZOLI, Roberto; PESSIONE, Enrica. The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in Microbiology*, vol. 7, no. NOV, p. 1–17, 2016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>.

MELO, Tiago Alves; RIBEIRO-ALVES, Mirna Albuquerque; LAVINAS, Conde; RODRIGUES, Igor de Almeida. Levantamento E Caracterização Dos Produtos Probióticos Disponíveis No Mercado Varejista Da. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, vol. 10, no. 1, p. 1–13, 2016. .

MESSAOUDI, Michaël; LALONDE, Robert; VIOLLE, Nicolas; JAVELOT, Hervé; DESOR, Didier; NEJDI, Amine; BISSON, Jean François; ROUGEOT, Catherine;

PICHELIN, Matthieu; CAZAUBIEL, Murielle; CAZAUBIEL, Jean Marc. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, vol. 105, no. 5, p. 755–764, 2011. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas; GROUPF, The PRISMA. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, vol. 8, p. 336–341, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.02.007>.

OSADCHIY, Vadim; MARTIN, Clair R; MAYER, Emeran A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 17, no. 2, p. 322–332, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>.

PESENTI, Morgana do Canto; MAGENIS, Marina Lummertz; MACAN, Tamires Pavei. Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas. *Revista Inova Saúde*, vol. 9, no. 48, p. 149–154, 2019. .

POSSER SIMEONI, Caroline; DE ARAÚJO ETCHEPARE, Mariana; RAGAGNIN DE MENEZES, Cristiano; MARTINS FRIES, Leadir; FERNANDA CÁCERES MENEZES, Maria; SANTI STEFANELLO, Flávia. MICROENCAPSULAÇÃO DE PROBIÓTICOS: INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS. *Microencapsulation of probiotics: technological innovation in the food industry*. Ed. Especial Mai, , p. 66–75, 2014. DOI 10.5902/2236117013020. Available at: <http://dx.doi.org/10.5902/2236117013020>.

RAIZEL, Raquel; SANTINI, Eliana; KOPPER, Andressa Magali; FILHO, Adilson Domingos dos Reis. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Ciência & Saúde*, vol. 4, no. 2, p. 66–74, 2011. .

RAO, T S Sathyanarayana; ASHA, M R; RAMESH, B N; RAO, K S Jagannatha. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian journal of psychiatry*, vol. 50, no. 2, p. 77–82, Apr. 2008. DOI 10.4103/0019-5545.42391. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19742217>.

RATTO, Rafaela da Silva; AFONSO, Max dos Santos; BAMPI, Suely Ribeiro; PETER, Nathalia Brandão; RAPHAELLI, Chirle de Oliveira; RATTO, Cleber Gibbon. Relação entre microbiota intestinal e depressão. *Research, Society and Development*, vol. 9, no. 12, p. e42191211158, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11158>.

RAYBOULD, Helen E. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, vol. 153, no. 1–2 ed. 2009/08/11, p. 41–46, 16 Feb. 2010. DOI 10.1016/j.autneu.2009.07.007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674941>.

RIBEIRO, Jardel Araújo; DOS SANTOS PEREIRA, Elisa; DE OLIVEIRA RAPHAELLI, Chirle; RADÜNZ, Marjana; CAMARGO, Taiane Mota; DA ROCHA CONCENÇO, Fernanda Izabel Garcia; CANTILLANO, Rufino Fernando Flores; FIORENTINI, Ângela Maria; NORA, Leonardo. Application of prebiotics in apple products and potential health benefits. *Journal of Food Science and Technology*, 2021.

<https://doi.org/10.1007/s13197-021-05062-z>.

RODRIGUES, Francisco Adelvane de Paulo; MEDEIROS, Pedro Henrique Quintela Soares de; PRATA, Mara de Moura Gondim; LIMA, Aldo Ângelo Moreira. Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal. Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. São Paulo: [s. n.], 2016. p. 441–478. <https://doi.org/10.5151/9788580391893-18>.

SANDHU, Kiran V; SHERWIN, Eoin; SCHELLEKENS, Harriët; STANTON, Catherine; DINAN, Timothy G; CRYAN, John F. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine, United States*, vol. 179, p. 223–244, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.10.002>.

SANTOS-VELOSO, Marcelo Antônio Oliveira; LACERDA DE MELO, Maria Isa Souza; NEVES CAVALCANTI, Roberta Azevedo; BEZERRA, Lucas Soares; CHAVES-MARKMAN, Ândrea Virgínia; GONÇALVES DE LIMA, Sandro. Prevalence of depression and anxiety and their association with cardiovascular risk factors in Northeast Brasil primary care patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 65, no. 6, p. 801–809, 2019. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.6.801>.

SANTOS, Taidés Tavares dos; VARAVALLO, Maurílio Antonio. A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista Científica do Itpac*, vol. 4, no. 1, p. 4–15, 2011. Available at: <http://www.itpac.br/arquivos/Revista/42/3.pdf>.

SANTOS, Rosilene Brito; BARBOSA, Larissa Paula Jardim De Lima; BARBOSA, Flávio Henrique Ferreira. Probióticos: Microorganismos Funcionais. *Ciência Equatorial*, vol. 1, no. 2, p. 26–38, 2011. .

SENDER, Ron; FUCHS, Shai; MILO, Ron. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, vol. 14, no. 8, p. e1002533–e1002533, 19 Aug. 2016. DOI 10.1371/journal.pbio.1002533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692>.

SEZINI, Angela Maria; GIL, Carolina Swinwerd Guimarães do Coutto. Nutrientes e depressão. *Vita et Sanitas*, vol. 08, p. 39–57, 2014. Available at: <http://fug.edu.br/revista/index.php/VitaetSanitas/article/viewFile/29/21>.

SIMPSON, Carra A.; DIAZ-ARTECHE, Carmela; ELIBY, Djamila; SCHWARTZ, Orli S.; SIMMONS, Julian G.; COWAN, Caitlin S.M. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, vol. 83, p. 101943, 2021. DOI 10.1016/j.cpr.2020.101943. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>.

SINGH, Rasnik K; CHANG, Hsin-Wen; YAN, Di; LEE, Kristina M; UCMAK, Derya; WONG, Kirsten; ABROUK, Michael; FARAHIK, Benjamin; NAKAMURA, Mio; ZHU, Tian Hao; BHUTANI, Tina; LIAO, Wilson. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, vol. 15, no. 1, p. 73, 8 Apr. 2017. DOI 10.1186/s12967-017-1175-y. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388917>.

SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients*, vol. 5, no. 4, p. 1417–1435, 2013. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>.

SOMERS, Julian M; GOLDNER, Elliot M; WARAICH, Paul; HSU, Lorena. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, United States, vol. 51, no. 2, p. 100–113, Feb. 2006. <https://doi.org/10.1177/070674370605100206>.

SOUZA SANTOS, Priscila; BRAGA DE ALMEIDA, Elisa; GOBIRA LACERDA, Luiza; GOMES DO NASCIMENTO, Lilian Cristina; SANTANA PEREIRA, Mônica Cecília. Potencial Bioterapêutico Dos Probióticos. *Revista Cereus*, vol. 12, no. 1, p. 2–15, 2020. <https://doi.org/10.18605/2175-7275/cereus.v12n1p2-15>.

STILLING, R M; DINAN, T G; CRYAN, J F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, brain, and behavior*, England, vol. 13, no. 1, p. 69–86, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1111/gbb.12109>.

STROWSKI, Mathias Z; WIEDENMANN, Bertram. Probiotic carbohydrates reduce intestinal permeability and inflammation in metabolic diseases. *Gut*, England, vol. 58, no. 8, p. 1044–1045, Aug. 2009. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.179325>.

STÜRMER, Elisandra Salete; CASASOLA, Samuel; GALGALL, Maristela Comoretto; COMORETTO, Magda. Importance of probiotics on the human intestinal microbiota. *Rev Bras Nutr Clin*, vol. 27, no. 4, p. 264–272, 2012. .

TORII, Kunio; UNEYAMA, Hisayuki; NAKAMURA, Eiji. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *Journal of gastroenterology*, vol. 48, no. 4 ed. 2013/03/06, p. 442–451, Apr. 2013. DOI 10.1007/s00535-013-0778-1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23463402>.

UYEDA, Mari; BUONOMI, Heloisa Catezani Del; GONZAGA, Márcia Féldreman Nunes; CARVALHO, Fabio Luiz Oliveira de. PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS: benefícios acerca da literatura. *Revista de Saúde UniAGES*, vol. 1, no. 1, p. 33–57, 2016. .

VANDENPLAS, Yvan; ZAKHAROVA, Irina; DMITRIEVA, Yulia. Review Oligosaccharides in infant formula : more evidence to validate the role of prebiotics *British Journal of Nutrition*. *British Journal of Nutrition*, vol. 113, p. 1339–1344, 2015. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000823>.

VEDOVATO, Kleber; TREVIZAN, Aline Rosa; ZUCOLOTO, Caroline Nonis; BERNARDI, Murillo Dorileo Leite; ZANONI, Jacqueline Nelisis; MARTINS, Juliana Vanessa Colombo Perles. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, vol. 18, no. 1, p. 33–42, 2014. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v18i1.2014.5156>.

XUE, Rufeng; ZHANG, Huimin; PAN, Jun; DU, Zhiwei; ZHOU, Wenjie; ZHANG, Zhi; TIAN, Zhigang; ZHOU, Rongbin; BAI, Li. Peripheral dopamine controlled by gut microbes inhibits invariant natural killer T cell-mediated hepatitis. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, no. OCT, p. 1–11, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02398>.

YANG, Beibei; WEI, Jinbao; JU, Peijun; CHEN, Jinghong. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *General Psychiatry*, vol. 32, no. 2, p. 1–9, 2019. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100056>.

YARANDI, Shadi S.; PETERSON, Daniel A.; TREISMAN, Glen J.; MORAN, Timothy

H.; PASRICHA, Pankaj J. 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*, vol. 22, no. 2, p. 201–212, 2016. <https://doi.org/10.5056/jnm15146>.

ZORZO, Renato Augusto. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. *International Journal of Nutrology*, vol. 10, no. 1, p. 298, 2017. <https://doi.org/10.22565/ijn.v10i1.282>.