

Relação entre microbiota intestinal e os distúrbios do humor e a influência que a nutrição pode exercer sobre este mecanismo: Uma revisão sistemática

Relationship between gut microbiota and mood disorders and the influence that nutrition can exert on this mechanism: A systematic review

Relación entre la microbiota intestinal y los trastornos del estado de ánimo y la influencia que la nutrición puede ejercer sobre este mecanismo: Una revisión sistemática

Recebido: 04/04/2022 | Revisado: 12/04/2022 | Aceito: 03/05/2022 | Publicado: 05/05/2022

Raiane da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4214-6409>
Centro Universitário Maurício de Nassau Caruaru, Brasil
E-mail: raiane97.santos@gmail.com

Maryane Gabriela Borba Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7149-6205>
Hospital Regional do Agreste Dr. Waldemiro Ferreira, Brasil
E-mail: maryanegt@gmail.com

Agda Maryon Silva Pontes de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8795-3397>
Centro Universitário Maurício de Nassau Caruaru, Brasil
E-mail: maryon.nutri@hotmail.com

Lilian de Lucena Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7253>
Centro Universitário Maurício de Nassau Caruaru, Brasil
E-mail: lilianlucena22@hotmail.com

Fernanda Lucia da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1351-3302>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: fernanda.lucia01ufcg@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Esse trabalho busca analisar a relação que existe entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de patologias de caráter psicológico. **Metodologia:** Revisão sistemática, realizada entre os meses de fevereiro de 2020 a março de 2021. Para elaborar o referencial teórico, foi realizada uma seleção de artigos através das plataformas de pesquisa PubMed, Science Direct, Scielo e Lilacs. **Resultados:** Estudos experimentais demonstram que a microbiota intestinal interfere no comportamento do hospedeiro tanto pela síntese de substâncias neuroativas como a serotonina, dopamina e o ácido gama-aminobutírico, atenuando comportamentos relacionados à ansiedade e ao estresse, como também através da regulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, sendo o desequilíbrio da flora intestinal responsável pela sua hiperatividade, com consequente promoção de comportamento mais ansioso e estressado, em decorrência da liberação dos hormônios adrenocorticoide e corticosterona. **Conclusão:** Faz-se necessário estudos mais detalhados, para que sejam elucidados de forma clara e objetiva os reais efeitos causados pelos microrganismos que compõem a microbiota intestinal, no funcionamento do cérebro.

Palavras-chave: Angústia psicológica; Ansiedade; Depressão; Microbioma gastrointestinal; Probióticos; Prebióticos; Comportamento alimentar.

Abstract

Objective: This work seeks to analyze the relationship between the intestinal microbiota and the development of psychological pathologies. **Methodology:** Systematic review, carried out between February 2020 and March 2021. To develop the theoretical framework, a selection of articles was carried out through the search platforms PubMed, Science Direct, Scielo and Lilacs. **Results:** Experimental studies demonstrate that the intestinal microbiota interferes with the behavior of the host both through the synthesis of neuroactive substances such as serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid, attenuating behaviors related to anxiety and stress, as well as through the regulation of the Hypothalamus- Pituitary-Adrenal, being the imbalance of the intestinal flora responsible for its hyperactivity, with consequent promotion of more anxious and stressed behavior, due to the release of adrenocorticoid and corticosterone hormones. **Conclusion:** More detailed studies are needed so that the real effects caused by the microorganisms that make up the intestinal microbiota on the functioning of the brain are elucidated in a clear and objective way.

Keywords: Psychological distress; Anxiety; Depression; Gastrointestinal microbiome; Probiotics; Prebiotics; Feeding behavior.

Resumen

Objetivo: Este trabajo busca analizar la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías psicológicas. **Metodología:** Revisión sistemática, realizada entre febrero de 2020 y marzo de 2021. Para desarrollar el marco teórico se realizó una selección de artículos a través de las plataformas de búsqueda PubMed, Science Direct, Scielo y Lilacs. **Resultados:** Estudios experimentales demuestran que la microbiota intestinal interfiere en el comportamiento del huésped tanto a través de la síntesis de sustancias neuroactivas como la serotonina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico, atenuando conductas relacionadas con la ansiedad y el estrés, como a través de la regulación de la Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, siendo el desequilibrio de la flora intestinal el responsable de su hiperactividad, con la consiguiente promoción de conductas más ansiosas y estresadas, debido a la liberación de hormonas adrenocorticoideas y corticosteronas. **Conclusión:** Son necesarios estudios más detallados para dilucidar de forma clara y objetiva los efectos reales que los microorganismos que componen la microbiota intestinal provocan sobre el funcionamiento del cerebro.

Palabras clave: Distrés psicológico; Ansiedad; Depresión; Microbioma gastrointestinal; Probióticos; Prebióticos; Conducta alimentaria.

1. Introdução

É notório o crescente interesse em estudos que se referem ao intestino e sua relação com a saúde do organismo como um todo. Uma das vertentes voltadas para o assunto é a relação que existe entre o intestino e os distúrbios do humor, dando ênfase às bactérias que residem nessa região (Grenham, Clarke, Cryan & Dinan, 2011). Inicialmente, no organismo humano ocorre a colonização das bactérias no momento do parto, quando o bebê é exposto às bactérias existentes no canal vaginal da mãe (Foster, Rinaman & Cryan, 2017). Após o nascimento, a colonização continua sendo oriunda do ambiente e dos alimentos, sofrendo alterações de acordo com o estilo de vida de cada indivíduo, sendo diversos os fatores que podem afetar o microbioma intestinal como ambiente, uso de medicamentos, infecção, dieta e doenças (Cryan & Dinan, 2012; Gomes & Maynard, 2020).

O intestino é dotado de uma microbiota que contém um número de microrganismos que superam as células do corpo humano, incluindo bactérias e vírus, podendo também ocorrer invasão por uma diversidade de patógenos (Grenham et al., 2011; Revoredo, Libânio, Frazão & Cunha, 2017; Rhee, Pothoulakis, & Mayer, 2009; Gomes & Maynard, 2020; Tonini, Vaz & Mazur, 2020). Mas algumas bactérias vivem numa relação de comensalismo com o organismo hospedeiro. Enquanto lhes é ofertado substrato alimentar e um habitat com condições estáveis para sua sobrevivência, o indivíduo se beneficia dos produtos originados de seu metabolismo como energia, vitaminas K, B9 e B12 (Rhee et al., 2009; Tonini, et al., 2020).

Podemos destacar duas funções básicas da microbiota intestinal: metabólica e protetora. No que se refere ao metabolismo, as bactérias do intestino são importantes na degradação de fibras não digeríveis, promoção da síntese de vitaminas K e B, absorção de minerais como cálcio e magnésio, produção de ácidos graxos de cadeia curta e geração de energia. Na função protetora destacam-se a melhora da imunidade inata e a proteção contra bactérias patogênicas, pois existe uma competição por alimento e a formação de uma barreira protetora, impedindo que patobiontes e outras substâncias adentrem a corrente sanguínea (Grenham et al., 2011; Revoredo et al., 2017; Rhee et al., 2009).

Entretanto, pesquisas têm demonstrado que o papel da microbiota não se restringe apenas à imunidade e metabolismo. Elas evidenciam que esse bioma pode influenciar nos comportamentos relacionados ao estresse, englobando casos de ansiedade e depressão (Foster et al., 2017), pois essas bactérias se mostram aptas a produzir substâncias neuroativas como serotonina, dopamina, acetilcolina e ácido gama-aminobutírico (GABA) e também a interferir no equilíbrio do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), sendo o desequilíbrio bacteriano da flora intestinal, também denominado disbiose, que promove a hiperatividade do eixo HPA, levando ao desenvolvimento de um quadro de estresse (Forsythe, Sudo, Dinan, Taylor & Bienenstock, 2010; Tonini et al., 2020). Isso sugere que um desequilíbrio microbiológico, com um elevado número de

bactérias patogênicas e uma consequente diminuição de bactérias benéficas, pode influenciar negativamente na saúde mental de um indivíduo (Cryan & Dinan, 2012; Forsythe et al., 2010).

O tratamento para os distúrbios do humor é feito através de medicamentos que visam diminuir ou tratar os sintomas causados por eles. Mas o uso frequente dessas drogas, além de causar dependência, corresponde a diversos efeitos colaterais que interferem na qualidade de vida do indivíduo (Clapp et al., 2017). Embora os estudos em humanos sejam escassos, pois a maioria se dá em modelos animais, a confirmação dessa relação microbiota-intestino-cérebro pode despertar o interesse em se explorar novos tratamentos para as desordens emocionais, sendo possível prevenir e até desenvolver tratamentos mais simples e menos agressivos, tendo em vista o benefício que trará á milhares de pessoas que sofrem com o transtorno e com os efeitos colaterais advindos das drogas utilizadas no tratamento.

O presente trabalho busca analisar a relação que existe entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento dos distúrbios do humor, por exemplo, estresse, ansiedade, depressão. Sendo assim, descrever sobre a relação da alimentação com a composição da microbiota intestinal, explanar sobre a influência das bactérias intestinais no surgimento destes distúrbios, bem como, listar evidências que relacionam microbiota intestinal e distúrbios do humor.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada através da análise de artigos científicos correspondentes a microbiota intestinal e os benefícios que a manutenção saudável da mesma, pode apresentar na saúde mental do hospedeiro.

A primeira etapa, para a realização do trabalho, que ocorreu entre os meses de Fevereiro e Março de 2020, foi a definição do tema. Sendo este escolhido, por se tratar de um assunto, atualmente, muito estudado, mas pouco difundido; e também por ser de grande relevância para a saúde da população em geral, sobretudo, para aqueles indivíduos que sofrem com algum transtorno psicológico, como estresse, ansiedade e depressão que, nos últimos anos, vem ganhando proporções cada vez maiores em nossa sociedade (Clapp et al., 2017).

Em seguida, em consonância com os objetivos do estudo, foram elaboradas as seguintes questões, para a formulação da problemática: A microbiota intestinal pode influir na saúde mental do hospedeiro? Os hábitos alimentares podem contribuir para a manutenção, ou degradação da microbiota intestinal?

Com o tema e as questões norteadoras definidas, deu-se início a pesquisa dos artigos, sendo utilizadas as plataformas de pesquisa PubMed, Science Direct, Scielo e Lilacs, e os seguintes descritores, pesquisados na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): “Angústia Psicológica”; “Ansiedade”; “Depressão”; “Microbioma Gastrointestinal”; “Probióticos”; “Prebióticos”; “Comportamento Alimentar”. A combinação dos descritores, foi realizada utilizando o operador booleano “AND”, da seguinte maneira: “Microbioma Gastrointestinal AND Depressão”; “Angústia Psicológica AND Probióticos”; “Microbioma Gastrointestinal AND Prebióticos”; “Comportamento Alimentar AND Microbioma Gastrointestinal”; “Ansiedade AND Microbioma Gastrointestinal”.

A seleção dos artigos teve como critério a abordagem direta com o tema central, apenas artigos disponibilizados pelas plataformas de pesquisa PubMed, Science Direct, Scielo ou Lilacs, de forma gratuita, e sendo apresentados nos idiomas Inglês, Português ou Espanhol. De início, foram encontrados 62 artigos, que faziam referência ao tema. Após uma análise crítica dos mesmos, que ocorreu entre os meses de março a agosto de 2020, houve a exclusão de 42 artigos, sendo 11, por serem duplicados, e 31 por não se relacionarem diretamente com o tema. Os 20 artigos selecionados para a revisão, tiveram sua análise realizada através de resumos, feitos em quadros, textos, elaboração de perguntas e formulários, a partir do mês de setembro de 2020, período que também corresponde ao início da elaboração do referencial teórico.

Foram selecionados os artigos publicados entre os anos 2004 e 2019. Sendo o trabalho composto por apenas um artigo do ano de 2004, realizado por Sudo et al. Apesar de 2004 não ser um ano atual, essa pesquisa é relevante, pois além de ser um estudo experimental, realizado em camundongos, é considerado o estudo pioneiro sobre o tema, também demonstra que o interesse por pesquisas nesse campo já data um longo período.

3. Resultados

Os principais resultados descritos nesta revisão foram obtidos a partir de quatro estudos experimentais, sendo três realizados em camundongos, com o objetivo de verificar os possíveis efeitos que a microbiota intestinal poderia exercer no comportamento desses animais; e outro estudo realizado em crianças de origem africana e europeia, para comparar a microbiota intestinal dessas crianças que consumiam uma dieta rural e uma dieta ocidental moderna, respectivamente.

O estudo pioneiro sobre o tema foi realizado por Sudo et al., 2004. De início, eles submeteram camundongos livres de germes (GF) a um leve estresse restritivo (separação materna), onde puderam observar que esses animais apresentavam uma resposta exagerada ao eixo HPA, com uma liberação acentuada dos hormônios adrenocorticoide e corticosterona, quando comparados com controles saudáveis. Posteriormente, esse mesmo grupo de camundongos GF, teve seu intestino colonizado por uma espécie de bactéria, *Bifidobacterium infantis*, para verificar se a introdução desses microrganismos traria alguma mudança positiva em seu comportamento. Os resultados obtidos com o estudo mostraram que a introdução das bactérias no intestino foi capaz de reverter o quadro de estresse dos camundongos GF, caracterizado pela estabilização do eixo HPA (Sudo et al., 2004).

Resultado semelhante foi encontrado quando dois grupos de camundongos livres de patógenos específicos SPF e camundongos GF foram submetidos a testes de caixa claro-escuro e de labirinto em cruz elevado, para verificar se existia diferença no comportamento desses animais. Foi observado que os camundongos GF se mostraram mais ansiosos, pois passaram mais tempo no compartimento de luz e se arriscaram mais, por diversas vezes se deslocarem até as extremidades abertas da caixa. Em seguida, outro grupo de camundongos GF também foi submetido a estes testes e comparados com camundongos SPF. Porém, antes de realizar os testes, o grupo de camundongos GF teve seu intestino colonizado por microbiota intestinal de camundongos SPF, para avaliar se a introdução da microbiota em fase inicial da vida modificaria o comportamento. Os testes demonstraram que a convencionalização promoveu mudanças na conduta dos camundongos GF, pois apresentaram um tempo reduzido de exploração nos braços abertos da caixa, semelhante ao grupo SPF, sustentando a hipótese de que a microbiota intestinal pode interferir no comportamento do hospedeiro (Heijtz et al., 2011).

Esse estudo traz uma limitação porque não é possível identificar qual espécie de bactéria foi responsável por provocar essas mudanças no comportamento dos camundongos, pois não foi realizado com uma espécie específica, mas com uma microbiota intestinal estabelecida, composta por uma diversidade de microrganismos. Mas ele demonstra a importância do assunto, deste modo, abrindo caminhos para a realização de novos estudos mais precisos e detalhados na área.

Já foi demonstrado que a biossíntese de serotonina pode ocorrer através das bactérias nativas formadoras de esporos da microbiota intestinal humana e de camundongos a partir das células enterocromafins do cólon (Yano et al., 2015). Por meio de um estudo que teve por objetivo analisar a atividade geral e comportamentos parecidos com ansiedade e depressão, foi observado que a administração de *Lactobacillus Plantarum* PS 128 vivo elevou os níveis de dopamina e serotonina no estriado e reduziu comportamentos relacionados à ansiedade em camundongos GF, chegando a conclusão de que algumas espécies de bactérias presentes no intestino, podem ser úteis para atenuar comportamentos de estresse e ansiedade, através da produção de substâncias neuroativas (Liu et al., 2016).

Os resultados obtidos a partir desses estudos não são conflitantes. Eles demonstram que a microbiota intestinal interfere no comportamento dos seus hospedeiros, que a disbiose promove alterações tanto no funcionamento do eixo HPA, como na síntese de substâncias neuroativas, levando ao desenvolvimento de ansiedade e estresse; e que seu restabelecimento acarreta na melhora desses sintomas. Podemos observar também que os estudos foram realizados com cepas de bactérias de espécies diferentes, sugerindo que pode existir uma variedade de microrganismos úteis para o tratamento dos transtornos de humor, demonstrando ainda que esses microrganismos não utilizam apenas um mecanismo para estabelecer esse benefício (Sudo et al., 2004; Heijtz et al., 2011; Liu et al., 2016).

A literatura aponta que manter uma microbiota intestinal saudável é indispensável para uma boa saúde mental. Porém, as bactérias intestinais sofrem influência de vários fatores externos, que agem alterando positivamente ou negativamente esse bioma. Dentre esses fatores, podemos destacar a alimentação (Cryan & Dinan, 2012; Dash, Clarke, Berk & Jacka, 2015; De Filippo et al., 2010). Estudos relatam que já se observa a diferença da microbiota intestinal desde cedo. Crianças amamentadas possuem uma concentração maior de Bifidobacteria em comparação com crianças alimentadas com fórmulas (Cheung et al., 2019). Também é demonstrado que dietas com alto teor de gordura causam disbiose, acarretando em permeabilidade intestinal e desencadeando reações inflamatórias (Dash et al., 2015; Gomes & Maynard, 2020).

Um estudo teve como objetivo de investigar e comparar a microbiota intestinal de crianças africanas de um a seis anos de idade, que foram amamentadas até os dois anos e mantinham uma dieta à base de vegetais, com alto teor de fibras e pobre em proteína animal e gordura, com a de crianças europeias da mesma idade, amamentadas até um ano e que consumiam uma dieta no modelo ocidental moderna, com alto consumo de açúcar, gordura e proteína animal. Neste, foi observado que as crianças africanas tinham uma maior diversidade microbiológica, apresentando quantidades acentuadas de Bacteroidetes e redução em Firmicutes, sendo também abundante em bactérias do gênero *Prevotella* e *Xylanibacter*, caracterizando uma microbiota intestinal rica em bactérias anti-inflamatórias, que eram completamente ausentes nas crianças europeias, sugerindo que hábitos alimentares adequados, com consumo regular de fibras e redução do consumo de gorduras, principalmente saturadas, favorecem diferentes tipos de bactérias benéficas e inibem a proliferação de bactérias patogênicas (De Filippo et al., 2010).

Esses achados são de grande importância para a ciência da nutrição, uma vez que os probióticos podem ser incluídos em vários tipos de alimentos, sendo seu consumo associado a uma alimentação saudável, que favorece seu crescimento, podendo trazer melhorias na qualidade da saúde mental de diversos indivíduos que sofrem com transtornos de humor (Raizel, Santini, Kopper & Reis Filho, 2011).

4. Discussão

Pesquisas apoiam que a microbiota intestinal pode influenciar nos comportamentos relacionados ao humor, incluindo aqueles relevantes para estresse, ansiedade e depressão (Foster et al., 2017). Os neurotransmissores estão relacionados com o surgimento de alguns casos de depressão, e foi demonstrado que espécies comensais estão aptas a produzir substâncias neuroativas como serotonina, dopamina e acetilcolina (Yano et al., 2015; Liu et al., 2016; Tonini et al., 2020). A disfunção GABA promove sintomas de ansiedade e depressão, estudos recentes mostraram que os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* se apresentam eficientes na síntese deste neurotransmissor (Barrett, Ross, O'toole, Fitzgerald & Stanton, 2012).

Também é relatado que a microbiota intestinal pode interferir no eixo HPA, levando à sua hiperatividade e promovendo elevadas concentrações de cortisol no plasma (Foster et al., 2017; Cryan & Dinan, 2012; Forsythe et al., 2010; Clapp et al., 2017; Sudo et al., 2004). Um estudo com modelo animal demonstrou que uma dieta rica em gorduras trans foi

responsável por provocar comportamentos semelhantes a depressão, seguidos de uma hiperatividade do eixo HPA e elevada secreção de corticosterona, sugerindo que a disbiose, ocasionada pelos maus hábitos alimentares, foi responsável por promover esses sintomas (Foster et al., 2017).

No entanto, os danos causados à microbiota intestinal podem ser revertidos. Os resultados obtidos a partir de pesquisas com Probióticos são animadores, tanto para o restabelecimento da microbiota intestinal saudável, como para o tratamento dos distúrbios do humor (Raizel et al., 2011; Barrett et al., 2012; Dinan, Stanton & Cryan, 2013; Gomes & Maynard, 2020). E para manter uma comunidade microbiana saudável, com promoção de seu crescimento, pode ser indicada a utilização dos prebióticos, que são carboidratos, oligossacarídeos e polissacarídeos, não digeríveis pelas enzimas intestinais (Raizel et al., 2011), sendo compostos alimentares que funcionam como substratos que nutrem as bactérias probióticas, e não servem de alimentos para outras bactérias intestinais (Al-Sheraji et al., 2013).

Dentre os prebióticos comumente encontrados na dieta humana, estão os frotooligossacarídeos, galactooligossacarídeos, lactulose, inulina e seus hidrolizados, maltooligossacarídeos e amido que são fermentados pelas bactérias intestinais e acarretam na produção de ácidos graxos de cadeia curta. Esses compostos podem ser encontrados em diversos alimentos, dentre os quais banana, cebola, tomate, soja, chicória, aspargos, alho e alcachofra (Dinan et al., 2013; Al-Sheraji et al., 2013).

Ainda sobre a importância e relação dos prebióticos no estado do humor, um estudo experimental, realizado com ratos, verificou que o tratamento crônico com frotooligossacarídeos e galactooligossacarídeos resultou na proliferação de bifidobactérias e lactobacilos no intestino, além de reduzir a corticosterona induzida pelo estresse e comportamentos de ansiedade e depressão (Savignac et al., 2013).

É válido destacar que existe uma influência direta da dieta sobre o estado de humor do indivíduo e está relacionado ao metabolismo de triptofano e a síntese de serotonina (Myint et al., 2007). A serotonina é um neurotransmissor que, dentre outras funções, participa da regulação do humor. Logo, uma disfunção, seja na sinalização ou em sua produção, pode acarretar em sintomas relacionados a distúrbios comportamentais como estresse, ansiedade e depressão (Foster et al., 2017). Mas para que sua produção seja possível, é indispensável a disponibilidade de Triptofano, que é precursor da serotonina. No entanto, o triptofano é um aminoácido essencial, que só é possível ser adquirido através da alimentação (Foster et al., 2017). Logo, uma dieta que não contemple o consumo regular e adequado desse aminoácido, pode favorecer o desenvolvimento desses distúrbios (Dash et al., 2015).

Os estudos com probióticos estão entre os mais realizados para apoiar uma relação entre intestino, microbiota, cérebro e comportamento (Liu et al., 2016). Mas apesar das fortes evidências da relação entre microbiota intestinal e distúrbios do humor, o uso dessas bactérias ainda não pode ser considerado uma alternativa para o tratamento desses transtornos, por ser escasso os estudos realizados em humanos e também porque não se sabe quais bactérias realmente trazem esses benefícios (Clapp et al., 2017).

É importante ressaltar que os pacientes que fazem uso de medicamentos para distúrbios psicológicos podem obter vantagens da administração de probióticos, pois muitas drogas que são prescritas podem causar disbiose (Clapp et al., 2017). Então, os probióticos seriam utilizados na reintegração da barreira intestinal desses pacientes e também atuariam na preservação da integridade intestinal, na inibição da colonização por bactérias patogênicas e na estimulação da resposta imunológica (Revoredo et al., 2017; Rhee et al., 2009; Cryan & Dinan, 2012; Raizel et al., 2011).

5. Conclusão

Faz-se necessário estudos mais detalhados para que sejam elucidados de forma clara e objetiva os reais efeitos causados pelos microrganismos que compõem a microbiota intestinal, no funcionamento do cérebro. Pesquisas que

especifiquem quais espécies de bactérias desempenham o papel neuroprotetor e neuroregulador, quais bactérias interferem na ação do eixo HPA, quais microrganismos estão aptos a produzir neurotransmissores, quais os mecanismos e rotas que eles utilizam para estabelecer essa conexão microbiota-intestino-cérebro e o mais importante, ter como resultado dessas descobertas uma alternativa segura e eficaz no tratamento dos transtornos do humor, através do uso dos probióticos. Se futuramente os probióticos passarem a ser utilizados no tratamento dos transtornos do humor, poderão trazer diversos benefícios, por serem mais acessíveis, com menos efeitos colaterais, menor dependência e maior disponibilidade.

Referências

- Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, R. M., & Hassan, F. A. (2013). Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of functional foods*, 5(4), 1542-1553.
- Barrett, E., Ross, R. P., O'toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, 113(2), 411-417.
- Cheung, S., Goldenthal, A. R., Uhlemann, A. C., Mann, J. J., Miller, J. M., & Sublette, M. E. (2019). Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontiers in psychiatry*, 10, 34.
- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clinics and practice*, 7(4), 131-136.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 13(10), 701-712.
- Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current opinion in psychiatry*, 28(1), 1-6.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720-726.
- Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H., & Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 9-16.
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 7, 124-136.
- Gomes, P. C., & Maynard, D. C. (2020). Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(8), 1-17.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology*, 2, 94.
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047-52.
- Liu, W. H., Chuang, H. L., Huang, Y. T., Wu, C. C., Chou, G. T., Wang, S., & Tsai Y. C. (2016). Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behavioural brain research*, 298, 202-209.
- Myint, A. M., Kim, Y. K., Verkerk, R., Scharpé, S., Steinbusch, H., & Leonard, B. (2007). Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *Journal of affective disorders*, 98(2), 143-151.
- Raizel, R., Santini, E., Kopper, A. M., & Reis Filho, A. D. (2011). Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics consumption on the human organism. *Revista Ciência & Saúde*, 4, 66-74.
- Revoredo, C. M. S., Libânio, J., Frazão, K., & Cunha, M. (2017). Doença de Crohn e probióticos: uma revisão. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN*, 8(2), 67-73.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 6(5), 306.
- Savignac, H. M., Corona, G., Mills, H., Chen, L., Spencer, J. P., & Tzortzis, G. (2013). Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*, 63(8), 756-64.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(1), 263-275.
- Tonini, I.G.O., Vaz, D. S. S., & Mazur, C.E. (2020). Eixo intestino-cérebro: relação entre microbiota intestinal e desordens mentais. *Research, Society and Development*, 9(7), 1-14.
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264-276.