

A modulação intestinal como fator relevante no enfrentamento do quadro de depressão

Intestinal modulation as a relevant factor in coping with depression

La modulaci3n intestinal como fator relevante en el afrontamiento de la depresi3n

Recebido: 11/09/2022 | Revisado: 23/09/2022 | Aceitado: 25/09/2022 | Publicado: 03/10/2022

Yanataysha de Souza Lima Primavera

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6532-3685>

Centro Universit3rio Fametro, Brasil

E-mail: yana-taysha@hotmail.com

Taís Freitas Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0385-3669>

Centro Universit3rio Fametro, Brasil

E-mail: freitastais2017@gmail.com

Ruane Ramos de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0232-0350>

Centro Universit3rio Fametro, Brasil

E-mail: ruane.ramos10@gmail.com

Francisca Marta Nascimento de Oliveira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0044-0925>

Centro Universit3rio Fametro, Brasil

E-mail: Francisca.freitas@fametro.edu.br

José Carlos de Sales Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1867-8229>

Centro Universit3rio Fametro, Brasil

E-mail: jcarlos.sales@gmail.com

Resumo

O presente trabalho busca descrever os aspectos que asseveram o quadro de disbiose intestinal e, conseqüentemente, o acometimento de depress3o e como a modula3o intestinal pode colaborar com a melhoria da qualidade de vida de pacientes. A possibilidade de aprofundamento desse estudo colabora com pesquisas que visam reduzir os impactos do desequilíbrio da microbiota na rela3o do eixo intestino-c3rebro. A metodologia consta consiste em uma revis3o sistemática de coletas de dados, a partir de pesquisa bibliográfica, na produ3o publicada em bases da LILACS, PubMed e Google Acadêmico. Estudos apontam que o uso de probióticos e simbióticos de forma prolongada pode afetar positivamente o humor, o fen3tipo relacionado à ansiedade e depress3o, modular o eixo hipot3lamo-pituit3ria-adrenal, alterar a atividade cerebral e aumentar o neurotransmissor inibit3rio GABA, reduzindo assim sintomas de ansiedade e depress3o. Entretanto, ressalta-se a necessidade de novos estudos para maior controle das variáveis (alimenta3o, exerc3cios, grau da depress3o). Desta forma, esse recorte científico ressalta um caminho para que a sociedade enfrente os distúrbios relacionados entre c3rebro e intestino, destacando-se que estrat3gias modulatórias podem auxiliar, consideravelmente, na melhora da qualidade de vida dos pacientes afetados pela depress3o.

Palavras-chave: Microbiota; Depress3o; Modula3o; Eixo intestino-c3rebro; Disbiose.

Abstract

The present work seeks to describe the aspects that assert the condition of intestinal dysbiosis and, consequently, the onset of depression and how intestinal modulation can collaborate to improve the quality of life of patients. The possibility of deepening this study collaborates with research aimed at reducing the impacts of microbiota imbalance in the relationship between the gut-brain axis. The methodology consists of a systematic review of data collections, based on bibliographic research, in the production published in LILACS, PubMed and Google Scholar. Studies indicate that the use of probiotics and synbiotics in a prolonged way can positively affect mood, the phenotype related to anxiety and depression, modulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, alter brain activity and increase the inhibitory neurotransmitter GABA, thus reducing symptoms of depression, anxiety and depression. However, there is a need for further studies to better control the variables (diet, exercise, degree of depression). In this way, this scientific approach highlights a way for society to face disorders related to the brain and intestine, highlighting that modulatory strategies can considerably help to improve the quality of life of patients affected by depression.

Keywords: Microbiota; Depression; Modulation; Gut-brain axis; Dysbiosis.

Resumen

El presente trabajo busca describir los aspectos que afirman el padecimiento de disbiosis intestinal y, en consecuencia, la aparición de depresión y cómo la modulación intestinal puede colaborar para mejorar la calidad de vida de los pacientes. La posibilidad de profundizar en este estudio colabora con investigaciones destinadas a reducir los impactos del desequilibrio de la microbiota en la relación entre el eje intestino-cerebro. La metodología consiste en una revisión sistemática de las colecciones de datos, con base en la investigación bibliográfica, en la producción publicada en LILACS, PubMed y Google Scholar. Los estudios indican que el uso de probióticos y simbióticos de forma prolongada puede afectar positivamente el estado de ánimo, el fenotipo relacionado con la ansiedad y la depresión, modular el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, alterar la actividad cerebral y aumentar el neurotransmisor inhibitorio GABA, reduciendo así los síntomas de la ansiedad y depresión. De esta manera, este enfoque científico destaca una forma de que la sociedad enfrente los trastornos relacionados con el cerebro y el intestino, destacando que las estrategias moduladoras pueden ayudar considerablemente a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por depresión. Sin embargo, se necesitan más estudios para controlar mejor las variables (dieta, ejercicio, grado de depresión). De esta manera, este enfoque científico destaca una forma de que la sociedad enfrente los trastornos relacionados con el cerebro y el intestino, destacando que las estrategias moduladoras pueden ayudar considerablemente a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por depresión.

Palabras clave: Microbiota; Depresión; Modulación; Eje intestino-cerebro; Disbiosis.

1. Introdução

A perspectiva de compreender a relação e o funcionamento entre segmentos e estruturas do organismo humano é um fator fundamental para a comunidade científica e à sociedade avançarem sobre alternativas de tratamentos e terapias que contribuam para a qualidade de vida das pessoas de forma segura e eficaz.

Diante desse aspecto, o intestino humano é um segmento importante do sistema digestivo que abriga diversos microrganismos, como arqueias, vírus, fungos, protozoários e, em sua maior parte, bactérias, onde o conjunto destes forma a microbiota intestinal, que é responsável por síntese de vitaminas, digestão e absorção de nutrientes, proteção contra agentes agressores do organismo, entre outras funções, acarretando assim em um convívio mútuo e simbiótico entre o hospedeiro e os microrganismos comensais que nele habitam (Lach, et al., 2017, Dinan, et al., 2015).

Embora exerçam funções em processos biológicos diferentes, o cérebro e o intestino estão ligados. Explica Cryan e Dinan (2012), que existe uma conexão entre a microbiota intestinal e o cérebro, pois os microrganismos transmitem informações ao cérebro, exercendo assim uma relação significativa no desempenho cerebral, e caracterizando desta forma, o eixo intestino-cérebro.

Nesse sentido, para compreensão dessa relação, complementa Ozan, et al., (2019) que, ainda no embrião, o eixo intestino-cérebro está intimamente relacionado, partilhando terminações nervosas, e, deste modo, transmitindo informações via sinapse e neurotransmissores. À vista disso, Del'arco, et al., (2017) ressaltam que o funcionamento de um órgão influencia diretamente no outro, e, assim, danos na função do intestino, como a disbiose, podem causar desordens no sistema nervoso central.

Ao se aprofundar sobre algumas consequências dessa relação, Saraiva, et al., (2019) afirmam que a disbiose intestinal se caracteriza por alterações na atividade e local de distribuição da microbiota intestinal, em que ocorre predomínio das bactérias patogênicas sobre as benéficas, cujo desequilíbrio reflete no aumento da permeabilidade do intestino e na diminuição da seletividade na absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, assim, contribuindo para inflamação local e sistêmica. Dentre as causas da disbiose intestinal, destacam-se o estresse psicológico e fisiológico, a idade e a alimentação. Assim, esse distúrbio, cada vez mais comum, vem sendo considerado como relevante no diagnóstico de várias desordens, tais como transtornos de humor, que inclui a depressão.

Dentro desse contexto, Santos e Welter (2020), afirmam que a depressão é um distúrbio mental caracterizado muitas das vezes pela falta de humor, sentimento de tristeza, angústia, irritabilidade e solidão, perda de interesse nas atividades que antes tinha apreço, falta de energia, sono e apetite são comuns nos sintomas da depressão acompanhados das funções

cognitivas, trauma psicológicos, condições financeiras e limitações da vida no cotidiano. Onde, dados demonstram que, nos últimos anos, cerca de 300 milhões de pessoas no mundo sofrem de algum transtorno mental com diagnóstico clínico aumentado de maneira substancial, sendo que, dentre esses transtornos, a depressão é mais frequente e incapacitante (Organização Pan-Americana da Saúde, 2018).

Tendo isto, estudos revelam que a microbiota intestinal pode alterar os níveis de citocinas circulantes que por sua vez podem ter efeitos marcantes sobre diversas funções cerebrais e contribuir para a fisiopatologia dos transtornos de humor entre outros distúrbios neurocomportamentais (Correia, 2015).

Logo, sabe-se que há elementos que contribuem para esse processo, como a globalização e o aumento do consumo de alimentos industrializados e ultraprocessados na sociedade, que também colaboram para a diminuição de hábitos alimentares saudáveis. Por conseguinte, é evidente que uma alimentação balanceada, rica em nutrientes e minerais é determinante na manutenção da saúde, na qualidade de vida, na redução das doenças, e principalmente sem afetar o estado de humor e bem-estar do indivíduo (Saraiva; et al., (2019).

Mediante o exposto, o objetivo deste trabalho é descrever o quadro clínico da disbiose, destacando a relevância da modulação intestinal na melhoria da qualidade de vida de pacientes com depressão, compreendendo a função da microbiota intestinal e como pode interferir no Sistema Nervoso Central, identificando o mecanismo de ação dessa modulação e sua atuação no organismo humano, e, a partir da descrição de sua relevância na melhora da depressão, oferecer elementos que possam servir de parâmetros de tratamento suplementar.

2. Metodologia

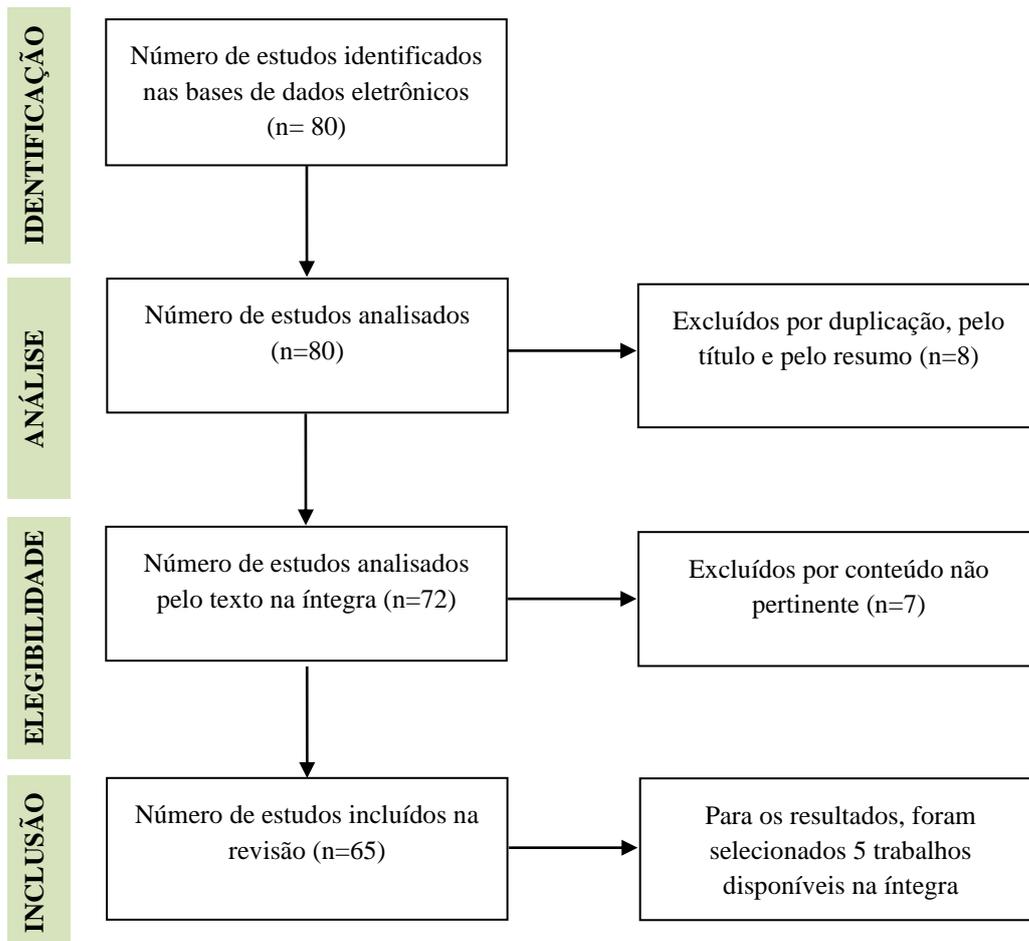
O artigo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática a partir da coleta de dados de fontes secundárias, por meio de levantamento de obras e trabalhos científicos pertinentes ao objeto de estudo, pois de acordo com Galvão e Ricarte (2019, p.58), esta é uma modalidade de pesquisa, que segue protocolos específicos, e que busca entender e dar alguma logicidade a um grande corpus documental, especialmente, verificando o que funciona e o que não funciona num dado contexto. Possui caráter qualitativo, permitindo um trabalho sistemático de obtenção de informações, a partir de outros achados de pesquisas anteriores que constituirão um arcabouço de confiabilidade e aperfeiçoamento. (Simões & Garcia, 2014, p. 87).

Os dados foram organizados dedutivamente, pois segundo Marconi e Lakatos (2010) o processo dedutivo parte de uma constatação geral para uma específica, do processo maior para menor. Por conseguinte, o levantamento da literatura, foi constituído de livros, diretrizes brasileiras, revistas e artigos, acionados em bases científicas e repositórios como LILACS, PubMed e Google Acadêmico, com a utilização de filtro de busca, os descritores: Microbiota; Depressão; Intestino; Modulação intestinal; Eixo Intestino-cérebro; Disbiose, e suas combinações nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa.

Para critérios de inclusão foram utilizadas referências entre 2012 e 2022, artigos com periódicos, sites e artigos acadêmicos que se limitavam ao tema proposto e estavam disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos publicados antes de 2012, disponíveis somente parcialmente e que não tinham relação com o tema, além de resumos, resenhas e editoriais.

Na análise dos dados, para compor os resultados foram selecionados 5 trabalhos com descrição completa da metodologia. Abaixo, segue o fluxograma das etapas de inclusão e exclusão de estudos.

Figura 1: Processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Em conformidade com os critérios de coleta de dados e de fontes, o material reunido foi organizado sistematicamente a partir das categorias: sistema gastrointestinal, microbiota intestinal, disbiose, depressão, eixo intestino-cérebro, modulação intestinal e relevância na modulação intestinal na melhora da depressão, para análise de forma exploratória, examinando o material produzido de domínio público.

Tendo isto, diante da complexidade do assunto, se faz necessário a fundamentação acerca dos mecanismos que englobam a temática, onde no tocante ao sistema gastrointestinal, tem-se que o sistema digestório, composto pelo tubo alimentar e os órgãos digestivos acessórios, estes por sua vez não entram em contato com o alimento, mas tem papel fundamental na produção de secreções que desembocam no tubo alimentar, como por exemplo o pâncreas e a vesícula biliar. (Tortora & Derricksson, 2016), onde o intestino humano faz parte deste sistema e tem cerca de 7m de comprimento e é configurado em um padrão de dobras, depressões e projeções semelhantes a dedos, denominadas vilos. Os vilos são revestidos com células epiteliais e extensões cilíndricas ainda menores denominadas microvilos, sendo um dos maiores órgãos do corpo, tem a maior superfície, o maior número de células imunitárias e é um dos tecidos mais metabolicamente ativos (Krause, 2013).

Este sistema se estende da boca ao ânus e inclui as estruturas orofaríngeas, esôfago, estômago, fígado e vesícula biliar, pâncreas e intestinos delgado e grosso (Krause, 2013), sendo necessário que ambos os grupos estejam em perfeito equilíbrio com o corpo para que a função de cada um seja executada com sucesso (Tortora & Derricksson, 2016).

E, nesse caso, conforme Tortora e Derricksson (2016, apud Santana, Lanini, e Maynard, 2021, p. 11):

As funções do aparelho digestivo são a digestão dos alimentos, a absorção destes e a evacuação. Como parte do processo tem-se a ingestão dos alimentos, a liberação de secreções como enzimas digestivas, água, ácidos e tampões, a agitação e movimento desses alimentos, a quebra mecânica e química das moléculas e absorção dos nutrientes para o sangue e/ou para a linfa e por fim a eliminação fecal. Portanto, se faz relevante em todo o processo digestivo e na relação com a microbiota as secreções produzidas ao longo do TGI, as mais importantes são: as mucosas, secreções salivares, esofágicas, gástricas, pancreáticas e do suco digestivo.

Atualmente, o intestino passou a ser visto como um sistema de grande importância para a manutenção e promoção da saúde do indivíduo, pois os estudos começaram a evidenciar que suas funções vão além da digestão e absorção de nutrientes, e destacaram suas funções imunológicas, pois ele possui seu próprio sistema imunológico denominado GALT, que sofre influência do tecido linfóide (Clemente, et al., 2012).

Ainda além, para explicar sobre a microbiota intestinal, Santos e Welter (2020) conclui que a microbiota é definida como um conjunto de microrganismos que possuem um habitat específico e que estão em constante interação com seu hospedeiro, sendo composta por vírus, fungos, protozoários e em maior quantidade as bactérias, onde o coletivo dos genes destes microrganismos é conhecido como microbioma.

Apesar de não existir uma microbiota saudável padrão, tendo em vista a individualidade e diversidade humana, estima-se que em organismos saudáveis são mais presentes bacteroidetes do que firmicutes. Mas esse conjunto microbiano também apresenta outros filos, que correspondem a cerca de 10%, sendo eles actinobactérias, *fusobacterium*, verrucomicrobia e proteobactérias (Dinan, et al., 2015).

A microbiota intestinal é composta predominantemente por bactérias, mas também contém arqueias, protozoários, fungos e vírus, todos os quais coevoluíram com o hospedeiro humano (Dinan, Stilling, Stanton & Cryan, 2015, p. 2), em cujo sistema, os microrganismos comensais e os seres humanos estabelecem uma relação mútua simbiótica e harmônica (Lach, et al., 2017; Dinan, et al., 2015).

Para esse entendimento, O'Mahony (2015) explica que a microbiota do ser humano começa a ser formada ainda na gestação, através do sangue do cordão umbilical, do líquido amniótico, e da placenta, porém é a via de parto que define o coletivo de microrganismos que colonizam essa microbiota, isto porque os tipos de bactérias diferem de um tipo de parto para o outro, onde no parto cesariano, as bactérias mais abundantes, por exemplo, são *Staphylococcus*, que estão presentes na pele da mãe; já no parto vaginal, a mais prevalente é *Lactobacillus* spp, devido o contato com as bactérias do canal vaginal e da flora fecal da mãe.

Após o parto, essa microbiota passa a ter intervenção de fatores extrínsecos, principalmente a alimentação inicial do bebê, se ela se dá por aleitamento ou consumo de fórmulas industrializadas, sendo o mais indicado é o aleitamento materno, que possui substâncias e bactérias benéficas que fortalecem o sistema imunológico e proporciona proteção contra alergias e infecções. E, a partir dos seis meses, conforme novos alimentos são introduzidos, novos microrganismos vão compondo essa colonização, a imunidade vai amadurecendo e em torno dos três anos de idade essa composição da microbiota da criança já se consolida, e se estende por sua vida. Porém ela pode continuar sofrendo alterações, tanto positivamente, quanto negativamente (Lazar, 2019).

De acordo com Clarke e Mach (2013), a microbiota possui ainda funções que ultrapassam as barreiras do trato gastrointestinal, pois agem nos sistemas neurológico, endócrino, imunológico e metabólico e atua nas funções da serotonina, em que esta faz parte do alinhamento das questões emocionais, e de outros neuroquímicos cruciais das atividades biológicas do ser humano, e por este fato quando há desregulação da microbiota, podem surgir interferências nas funções psicológicas.

Dessa forma, no trato gastrointestinal humano pode ser encontrado mais de 100 trilhões desses microrganismos, e eles atuam no fortalecimento do sistema imunológico e das células epiteliais, combate a substâncias cancerígenas e entorpecentes, melhora da motilidade intestinal, fermentação de carboidratos complexos; produzem a biossíntese de alguns micronutrientes,

compostos bioativos e outras substâncias, como vitaminas do complexo B, vitamina K, folato, ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos e polifenóis (Singh et al., 2017; Jandhyala et al., 2015; Salomão et al., 2020).

Além disso, esse conjunto de microrganismos é ainda importante para a manutenção das funções fisiológicas do corpo humano por estabelecer uma relação de simbiose, a qual gera benefícios para o hospedeiro, visto que os filos mais predominantes são *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e os gêneros mais importantes para a manutenção da saúde do hospedeiro são os *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides* (Santos & Welter 2020).

Diante de tais evidências, fica nítida a relação do desempenho das emoções com a microbiota, pois esta tem contribuição na minimização de condições inflamatórias simples e ainda sintetizam alguns neurotransmissores (Dinan; et al., 2013; Kelly et al., 2015). Em que, Kelly et al. (2015); Dinan e Cryan (2017), ressaltam que estas questões podem ser observadas em estados psicológicos como a depressão e ansiedade, pois estas apresentam proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina-6 (IL-6), que são biomarcadores inflamatórios.

Contudo, ao longo da vida do ser humano a composição dessa microbiota pode sofrer alterações, e ter diminuição de algumas de suas funções e propiciar o surgimento de patologias, e essas alterações ocorrem através de diversos fatores como: uso de antibióticos, obesidade, alergias, doenças inflamatórias e metabólicas. E estudos elucidam que a mudança na dieta é extremamente associada à alteração da sua composição (Singh et al., 2017, Clark & Mach, 2016; Cryan et al., 2019).

Conforme a literatura científica, a esta alteração se dá o nome de disbiose, que se caracteriza pela ação de bactérias patogênicas sobre as bactérias comensais, o que gera aumento da permeabilidade das células do intestino e perda de seletividade para absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, contribuindo para o aparecimento de doenças, em especial no neurodesenvolvimento, tendo como causas o estresse psicológico e fisiológico, idade, alimentação Santos e Welter (2020).

Dessa forma, a alimentação é tida como um fator modulador direto da microbiota gastrointestinal, possuindo potencial para causar modificações em reações fisiológicas no ambiente intestinal (Tomasello et al., 2016). Alguns gases como, dióxido de carbono, hidrogênio, metano, sulfeto de hidrogênio, e outros gases traços, são resultado do metabolismo da microbiota no intestino, podendo, a depender do tipo, volume e concentração, induzir ou mitigar sintomas abdominais tendo efeitos fisiológicos, patológicos e terapêuticos. As interações entre a microbiota, substâncias químicas e substratos fermentativos são altamente influenciadas pelo tipo de dieta, sendo assim, alterar a composição das refeições pode ser uma abordagem terapêutica para distúrbios gastrintestinais (Kalantar-Zadeh, et al., 2019).

Por conseguinte, diversos estudos comprovam que modificações no estilo de vida, especialmente no padrão alimentar, é o fator mais determinante na definição da composição e diversidade do microbioma intestinal. Em geral, o consumo de frutas, vegetais e fibras está associado a uma maior riqueza e diversidade da microbiota, enquanto o aumento da ingestão de alimentos industrializados (ricos em gordura e açúcar) contribui para o aumento do risco de doenças inflamatórias crônicas, como a depressão (Naveed et al., 2021).

Em relação à disbiose, Tomasello et al. (2016) enfatiza que se refere ao quadro de desequilíbrio do microbioma que habita o intestino da espécie humana e qualquer alteração em sua composição. Como condições caracterizadas disbioses, têm-se alterações na estrutura epitelial, alterações peristálticas, fatores idade, genes, temperatura, interação bacteriana, alterações imunológicas, além das consequências do uso de antibióticos, quimioterápicos, radiação e drogas ambientais.

Essa condição é considerada uma desordem na microbiota intestinal acometida por uma mudança da colonização bacteriana. Dessa forma, as bactérias ruins se tornam presentes em maior quantidade que as boas, por exemplo. A alimentação desregrada é a principal causa das mudanças da flora intestinal, ou seja, uma alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras pode ser um fator no processo de desequilíbrio bacteriano (Castro et al., 2022).

Além da alimentação, fatores como mudanças na imunidade, na configuração do epitélio intestinal, nos movimentos peristálticos, na imunidade, interações bacterianas; e fatores como idade, genes, uso de drogas, quimioterapia e radiação, também representam características desencadeantes da disbiose (Tomasello et al., 2016).

De acordo com Liang, et al., (2018), outro fator que tem grande participação nesse desequilíbrio é o uso de antibióticos, pois a ação deste fármaco atua tanto na diminuição das bactérias patogênicas, quanto nas comensais, pois este medicamento é crucial no tratamento de infecções bacterianas, sendo esta redução ainda mais agravada pelo uso indiscriminado deste medicamento, tornando assim o hospedeiro mais suscetível a diversas patologias como a depressão.

Nesse contexto, acredita-se que a disbiose possa desenvolver o desequilíbrio homeostático do organismo humano através da estimulação da resposta imunológica e do aumento da permeabilidade da mucosa intestinal (Castro et al., 2022).

Colaboram Dalile, et al., (2019) afirmando que esse desequilíbrio constitui inúmeros acometimentos sistêmicos devido ao aumento do número de bactérias que carregam em suas membranas o LPS. Dessa forma, esta endotoxina penetra na corrente sanguínea despertando respostas imunológicas em vários tecidos, como o tecido adiposo, músculo e fígado. Esse processo baixa a produção de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) na qual participa do controle da sensibilidade insulínica e peptídeo YY (PYY) que ajuda na saciedade.

Entende-se, assim, que a sintomatologia que envolve essa desordem microbiana geralmente está associada à presença de constipação crônica, flatulência e distensão abdominal (Oliveira & Hammes, 2017), conforme evidenciado em amostra estudada por Costa et al., (2019), em que 70% (n=21) apresentava flatulência e 53% (n=16) possuía distensão abdominal.

Contudo, a disbiose é tratável, e possui a reeducação alimentar e suplementação de probióticos e/ou prebióticos e/ou simbióticos, e a atividade física como base de intervenção para melhor composição da microbiota intestinal, com a redução de bactérias maléficas intestinais (Conrado et al., 2018).

Essa desordem da microbiota, tem ainda evidenciado uma forte relação entre doenças inflamatórias intestinais e o surgimento de depressão e ansiedade, visto que as citocinas inflamatórias decorrentes do desequilíbrio microbiano causam disfunções na neuroquímica cerebral, tornando assim, o indivíduo mais suscetível ao surgimento dessas patologias mentais (Jonge, 2013).

No entendimento desse processo, considera-se a depressão como uma doença que acomete as funções psicológicas do ser humano, em que seu surgimento e sintomas são variáveis a depender de cada pessoa por ela acometida. Esta patologia é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a 4ª patologia que mais acomete a população mundial, pois sua incidência tem aumentado exorbitantemente nos últimos anos, acometendo pessoas de todos os ciclos da vida (Pereira, 2016).

Em vista disso, Araújo et al. (2020) explicam que a causa química da depressão se baseia na diminuição das aminas biogênicas cerebrais, e uma delas é a serotonina, um neurotransmissor responsável pelo estado ansioso, obsessivo e compulsões, outra causa é a noradrenalina, hormônio responsável pela perda de energia e interesse pela vida, e a dopamina um neurotransmissor que reduz a atenção e motivação.

Assim, na perspectiva neurobiológica, a depressão associa-se com desequilíbrio nos sistemas endócrino, metabólico, nervoso e imune, com enfoque na capacidade neurotransmissora descontrolada este que, segundo os estudos envolvendo animais, pode ser entoadado pelos microrganismos presentes na microbiota intestinal (Kelly, et al., 2016).

E, conseqüentemente, o aumento excessivo de bactérias patogênicas não só desequilibra como afeta o funcionamento do intestino, como também modifica o estado de humor e bem-estar do indivíduo. Isso acontece porque a produção do hormônio de serotonina fica reduzida, atrapalhando a absorção de nutrientes responsáveis pela síntese desse neurotransmissor (Yogi, et al., 2018).

De acordo com Yogi, et al., (2018), a função do intestino está altamente ligada à presença de transtornos mentais. A disbiose é um distúrbio que mais se observa em pacientes que sofrem de depressão, sendo a causa que altera a microbiota intestinal, formando grande influência nas bactérias maléficas e diminuindo as benéficas.

Diante desse quadro, o modo como as pessoas sofrem com transtornos psicológicos tem grande impacto de forma clara na segurança e isolamento social. Sendo assim, entende-se que as emoções fazem parte das necessidades básicas do indivíduo, em vista disso, sabe-se que a depressão está conectada diretamente ao estado emocional do ser humano, de forma que gere mudanças fisiológicas e danifique o funcionamento do Sistema Nervoso (Batista & Oliveira, 2016).

Desse modo, o indivíduo em si se torna aberto a vários problemas de saúde como por exemplo: dificuldade digestiva, dores no corpo, dores de cabeça, aumento/redução de peso descontrolados, o que gera quadros de obesidade ou desnutrição, e, também causas dermatológicas, resultando em queda de cabelo e manchas na pele. Acerca disso, devido às consequências da má alimentação, o indivíduo acaba colaborando na carência nutricional, causando baixos níveis de vitaminas e nutrientes essenciais ao organismo, impedindo a resposta imunológica de seu sistema, o que leva a infecções de repetição (Sezini & Gil, 2014).

Portanto, a carência ou deficiência de nutrientes devido distúrbios da microbiota intestinal geram a redução de serotonina no organismo, o que conseqüentemente abala o funcionamento ideal do Sistema Nervoso Central (SNC), causando assim episódios depressivos. Sendo assim, optar por hábitos de vida saudável, incluindo fontes de alimentos naturais, como legumes, verduras, frutas, fibras e alimentos probióticos nas refeições beneficiam não só a saúde, bem-estar físico e emocional como também preza pelo funcionamento ideal do sistema gastrointestinal do indivíduo, evitando assim quadros de disbiose desassociando-a de sintomas conjuntos a transtornos depressivos (Saraiva, et al., 2019).

Salienta-se, dessa forma, que, no eixo intestino-cérebro, o sistema digestivo e o cérebro possuem uma forte relação, pois se interligam através das sinapses e neurotransmissores, comungando assim terminações nervosas. (Ozan, et al., 2019). Com isso, Grenham, et al., (2011) ressalta que a estrutura desse eixo engloba o sistema imune, endócrino, sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso entérico (SNE) e trato gastrointestinal, havendo assim uma relação entre eles, devido às ações que um tem sobre o outro, onde o cérebro atua na regulação da motilidade, fluxo sanguíneo e secreção; já o intestino, pode causar alterações nas funções comportamentais e cerebrais do indivíduo.

Frente a isso, destaca-se a interação bidirecional que há entre o trato gastrintestinal e o sistema nervoso central, onde o desequilíbrio entre eles acarreta mudanças nas ações comportamentais, pois esse sistema é crucial para a homeostase do organismo, pois o intestino e o cérebro se comunicam para regular a saúde e a doença através do eixo cérebro-intestino. O SNC modula a função intestinal através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), bem como através de ramos simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo (SNA) (Cryan & O'Mahony, 2011).

Igualmente, observa-se que o sistema imune, os neuroimunes, neurotransmissores e SNA, são os mecanismos utilizados pelo intestino para modular as ações do SNC. Estas ações em sua maioria, envolvem o nervo vago, que é a via de interligação entre o intestino e o cérebro, que os conecta diretamente, envolvendo também sistema nervoso entérico, sinalização enteroendócrina e metabólitos originários da microbiota intestinal, pois o nervo vago tem a facilidade de identificar os estímulos do intestino e transferi-los para o cérebro. Assim, este nervo é um dos principais canais de interação entre intestino e cérebro, tendo a capacidade de enviar informações do intestino para o cérebro através de fibras aferentes que representam de 80 a 90% de todas as fibras, e fibras eferentes que correspondem de 10 a 20% (direção cérebro para o intestino) (Breit, et al., 2018).

Concomitantemente, de acordo com Landeiro (2016), o sistema nervoso parassimpático e os neurônios aferentes da medula espinal são estimulados quando há o surgimento de inflamações intestinais, aumento da permeabilidade epitelial e liberação de toxinas provenientes da desregulação da microbiota, onde estes contribuem para a manutenção das características

do epitélio intestinal através da modulação do SNC e SNE. Dessa forma, a integridade dos enterócitos e a estruturação da microbiota podem ser modificadas pelas questões psicológicas, tendo em vista que essa comunidade microbiana controla as propriedades epiteliais, que por sua vez atuam no SNE e sistema imunológico. Assim, tanto o intestino, quanto o cérebro, sofrem interferências um do outro (Jonge, 2013).

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

Portanto, a alteração da microbiota intestinal, caracterizada pela diversidade e riqueza bacteriana reduzida, causa uma predisposição do indivíduo ao desenvolvimento de diversas neuropatologias, como ansiedade e depressão (Castro et al., 2022). Assim, através de novas descobertas no sequenciamento metagenômico, foi possível identificar a presença de disbiose intestinal em diversas patologias neurológicas, caracterizada principalmente por desconforto abdominal, constipação e diarreia, fortalecendo assim a relevância de uma microbiota equilibrada e saudável, para que desta forma haja o alinhamento do eixo intestino-cérebro (Westfall et al., 2017).

Consequentemente, nos casos de depressão o desequilíbrio da microbiota parece promover o aumento da permeabilidade intestinal e das alterações da proporção das espécies microbianas, tendo respostas imune local e sistêmica. Sendo assim, a diminuição da barreira epitelial intestinal associada às alterações bacterianas normais são capazes de influenciar negativamente o sistema nervoso central, que auxilia no quadro de depressão (Castro et al., 2022).

Diante do exposto, a influência da microbiota intestinal sobre a atividade cerebral é de grande relevância, pois fatores como a disbiose podem implicar em consequências sobre o funcionamento do sistema nervoso, na perspectiva neurobiológica e da saúde mental (Dinan & Cryan, *Ibidem*, 2017). Face à complexidade desse processo, à medida em que nossa compreensão do papel da microbiota na saúde e na doença humana aumenta, também se fazem esforços para prevenir e tratar doenças através da modulação da microbiota intestinal, pois é fundamental manter o intestino em equilíbrio para que ocorra uma melhor absorção dos nutrientes. Dessa forma, é de grande interesse a aplicação de abordagens moduladoras da composição e função metabólica do microbioma gastrointestinal, de modo a auxiliar na saúde e prevenção de várias patologias (Oliveira et al., 2020).

Destaca-se que a microbiota se apresenta com plasticidade variada, sendo de fácil ajuste ao estímulo do hospedeiro e ambientais. Assim, a alimentação auxilia no fator ambiental essencialmente na montagem dos genes bacterianos intestinais, atualmente estudado e praticado como modulador no processo digestivo, e as modificações da microbiota induzida pela dieta podem ocasionar mudanças na fisiologia do hospedeiro, inclusive causar o desenvolvimento de patologias e suas progressões ou sustentar sua homeostase (Oliveira et al., 2020).

Além disso, existe um grupo de moléculas que atravessam intactas o TGI, por não serem digeridas, e isto confere à elas a característica de não possuírem valor calórico e nem nutritivo, mas de terem forte ação sobre as funções intestinais, pois além de auxiliarem na formação do bolo fecal, melhora da motilidade intestinal, controle do colesterol, entre outros, ainda são utilizados pelas bactérias como matéria-prima na produção de seus compostos, sendo estas classificadas como solúveis e insolúveis, tendo como exemplo de fibras as hemiceluloses, ligninas, pectinas, inulina, gomas e mucilagens (Bernoud & Rodriges, 2013).

Compreende-se que as respectivas fibras conferem benefícios à microbiota quando apresentam elevada capacidade de fermentação, através da simbiose, onde oferta-se alimentos para as bactérias e estas geram substâncias essenciais para o

funcionamento de diversas reações no corpo, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), bioativos, neurotransmissores, vitaminas, metabólitos secundários como o Ácido linoleico conjugado (CLA) e Ácido gama-aminobutírico (GABA), são exemplos das substâncias produzidas (Bernoud & Rodrigues, 2013).

De igual modo, Jandhyala et al. (2015) afirma que os principais prebióticos são os frutooligosacarídeos, inulina (frutas, vegetais, trigo), galactooligosacarídeos, mananoligosacarídeos, xilooligosacarídeos e oligossacarídeos do leite humano.

Diante disso, conforme Holscher (2017), uma forma vista como estratégia para a modulação gastrointestinal e consequentemente fornecer benefícios à saúde é o consumo de prebióticos na dieta. Nesse processo estratégico está ligado à metabolização das fibras pela microbiota, responsável pela geração de ácidos graxos de cadeia curta como acetato, propionato e butirato, obtidas do produto da fermentação e são consideradas como promotores de saúde intestinal, pela função modulatória que causam na barreira intestinal e regulação da homeostase microbiana (Oliveira et al., 2020). Contudo, Fuller, Beck, Salman e Tapsell (2016) dizem que, devido à complexidade da alimentação, é difícil conceder os benefícios somente ao fator fibra, sendo necessário um estudo investigativo a respeito deste item alimentar e seu papel fisiológico dentro da dieta do indivíduo.

Por outro lado, há os probióticos que são microrganismos vivos, que, ao serem consumidos em quantidades ideais, atuam em benefício da saúde de seu hospedeiro. Nos últimos anos, estes têm sido objeto de estudos entre os cientistas da área médica, industrial e farmacêutica (Santos & Welter, 2020).

Sobretudo, os probióticos atuam evitando a proliferação de microrganismos patogênicos, pois ambos disputam pelos mesmos nutrientes, prevalecendo assim os probióticos, pois estes se aloca no lúmen do intestino, mais precisamente em sua parede, possibilitando assim a integridade da barreira epitelial. Assim, os probióticos devem ser estáveis a acidez estomacal e aos sais biliares e ainda devem ser de origem humana. Tendo isto, os probióticos têm efeitos positivos também sobre a imunidade, pois atuam nas células de defesa, ponderando a multiplicação e morte dessas, tornando assim, o uso dos probióticos de grande valia no equilíbrio e melhora da saúde das pessoas (Santos & Welter, 2020).

Em face disso, Liu, et al., (2019) salientam que estes benefícios são conferidos mais efetivamente quando há uma união entre espécies, como por exemplo, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, pois estes têm uma maior ação moduladora da microbiota.

Igualmente, há ainda a combinação sinérgica de prebióticos com probióticos, denominados simbióticos, ou seja, um simbiótico exerce em simultâneo o efeito de prebiótico e probiótico, podendo conferir, assim, resultados na modulação intestinal (Valiengo & Chaud, 2022).

Com o propósito de compreender o processo de relevância na modulação intestinal na melhora da depressão, considera-se que, a partir dos avanços na ciência, por meio dos seus diversos estudos, tem se evidenciado que há uma interação bidirecional entre o intestino e o cérebro, onde um tem a capacidade de influenciar tanto positivamente, quanto negativamente sobre o outro. Tendo isto, fica claro que uma microbiota em desequilíbrio colabora para o surgimento ou agravamento de diversas patologias, como doenças inflamatórias, depressão, ansiedade, entre outras, onde diversos estudos recentes encontraram uma ligação entre a colonização da microbiota intestinal, hábitos alimentares e os benefícios da suplementação probiótica e prebiótica na redução da inflamação e depressão. (Leite, et al., 2014).

Na Tabela 1, observa-se a síntese dos resultados sobre os efeitos da modulação intestinal na melhora da sintomatologia da depressão.

Tabela 1. Síntese dos resultados sobre os efeitos da modulação intestinal na melhora da sintomatologia da depressão.

Referência	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Resultados
Liu, R. T., Walsh, R., & Sheehan, A. E. (2019).	Meta-análise	34 ensaios clínicos controlados, avaliando os efeitos de prebióticos e probióticos na depressão e ansiedade	Os prebióticos não diferiram do placebo para depressão ($d = -0,08$, $p = 0,51$) ou ansiedade ($d = 0,12$, $p = 0,11$). Os probióticos produziram efeitos pequenos, mas significativos para depressão ($d = -0,24$, $p < 0,01$) e ansiedade ($d = -0,10$, $p = 0,03$).
Hadi et al. (2019)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	60 participantes com sobrepeso ou obesidade	Melhora significativa na ansiedade ($P = 0,03$), e depressão ($P = 0,03$) foi encontrada no grupo simbiótico em comparação ao placebo.
Lorenzo et al. (2017)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	48 mulheres com intervalo de idade entre 20 a 65 anos.	Houve melhorias nos escores psicopatológicos dos pacientes suplementados com probióticos.
Akkakesh et al. (2016)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	40 pacientes com diagnóstico de TDM com base nos critérios do DSM-IV, cuja idade variou entre 20 e 55 anos.	Diminuição significativa dos escores totais do Inventário de Depressão de Beck ($-5,7 \pm 6,4$ vs. $-1,5 \pm 4,8$, $P = 0,001$) nos suplementados com probióticos, em comparação com o placebo.
Smith, A. P., Sutherland, D., & Hewlett, P. (2015)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	28 mulheres e 19 homens (idade média de 23,0 anos, variação de 19 a 30 anos).	Houve um efeito significativo da condição na frequência com que os participantes se sentiram felizes ($z = -2,403$, $p < 0,05$): os participantes ficaram mais felizes quando receberam a inulina do que o placebo.

Fonte: Autores.

Em relação aos prebióticos, apesar de Smith, A. P., et al., (2015), evidenciarem em seu estudo que os prebióticos proporcionaram melhora no humor de seus participantes, em contrapartida, Liu, et al., (2019), relataram que os prebióticos não diferiram do placebo para depressão, destacando que ainda se faz necessário mais pesquisas nesta linha, pois os estudos analisados possuíam diversas intercorrências, como tratamento que a população estava sendo submetida, tipo de desenho de amostra, entre outros, que não permitiram a verificação do real efeito dos prebióticos na melhora da sintomatologia da depressão.

Tratando-se dos probióticos, ainda de acordo com Liu, et al., (2019), nessa meta-análise ficou evidenciado que os probióticos proporcionaram benfeitorias nas pessoas acometidas com depressão, onde os melhores resultados foram provenientes da combinação de cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apesar de terem sido estudadas cepas de *bifidobacterium longum* ou *bacillus coagulans* ou *lactobacillus* em associação com *bifidobacterium*, que são bactérias presentes em abundâncias na microbiota de pessoas saudáveis, chamadas de bacterioidetes. Esses benefícios foram ocorridos principalmente nos grupos que foram tratados em um intervalo de tempo que variou de 8 a 45 semanas.

No estudo de Lorenzo et al. (2017), com a suplementação durante 15 dias com 3g oral de psicobióticos (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus delbrueckii spp. Bulgaricus*, *Lactococcus lactis subsp. Lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, maltodextrina de milho, agente antiaglomerante (sílica), caseína, lactose e glúten, a fim de observar se essa modulação na microbiota teria efeitos no estado psicológico, desta forma além de redução no aumento bacteriano patológico e redução de peso e aumento de massa magra, houve também melhorias nos escores psicopatológicos.

Akkakesh et al. (2016) obtiveram resultados parecidos em seu estudo que utilizou quantidades de 2×10^9 (UFC/g) de probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum*, onde os resultados desse evidenciaram que esses pacientes obtiveram melhora no escore na Escala de depressão de Beck.

Com o intuito de avaliar a ingestão de simbióticos, Hadi e colaboradores utilizaram a suplementação do simbiótico contendo 500mg de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/ g cada) mais 0,8 g de inulina durante 8 semanas. Os pacientes suplementados obtiveram uma melhora significativa nos sintomas de estresse, ansiedade e depressão, outros resultados mostraram uma diminuição significativa em marcadores de perfil lipídico (Hadi, et al., 2019). Contribuindo, et al., (2013), ressaltam que os resultados sugerem alterações quantitativas e qualitativas tanto da microbiota mucosa intestinal, quanto da microbiota intestinal fecal, em pacientes com síndromes intestinais e transtornos psiquiátricos depressivos.

Ao corroborar com estes achados, Naveed et al. (2021) e Bermúdez-Humarán et al. (2019) explicitam que a ingestão de prebióticos, probióticos e simbióticos e de forma prolongada pode afetar positivamente o humor e o fenótipo relacionado à ansiedade e depressão, modular o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e alterar a atividade cerebral.

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

4. Conclusão

É fundamental que os serviços de saúde médica e a sociedade possam compreender o processo de causa-consequência da disbiose intestinal no quadro de acometimento da depressão e como o seu enfrentamento por meio da modulação intestinal pode ser uma potencial terapia para melhorar a qualidade de vida, visto que essa relação bidirecional que há entre o cérebro e o intestino, e como as bactérias intestinais podem influenciar na saúde do indivíduo como um todo, configura um fator importante para a manutenção da homeostase da microbiota intestinal, principalmente, no que tange aos aspectos psicológicos, pois há uma relação expressiva entre a microbiota intestinal e sintomas depressivos.

Em decorrência desse estudo, é possível colaborar para o entendimento abrangente acerca da modulação intestinal como proposta de tratamento adjuvante ao tratamento medicamentoso na melhora da sintomatologia da depressão, enfatizando a relação da disbiose na piora dos sintomas, estratégias modulatórias da microbiota, e, principalmente, destacando qual a mais efetiva a ser utilizada, visando a melhora da qualidade de vida do paciente acometido por essa patologia.

Desta forma, fica evidente que tanto os probióticos, quanto os simbióticos, possuem efeitos positivos na modulação intestinal, e consequentemente na melhora da sintomatologia da depressão, tendo em vista a relação bidirecional que há entre o intestino e o cérebro, e a importância do equilíbrio entre estes para a homeostase do organismo humano. Entretanto, faz-se necessário mais estudos sobre o tema, com condições mais controláveis e destacando a importância da modulação intestinal como indicador relevante no tratamento da depressão.

Referências

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M. & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(3), 315–320.
- Araújo, A. S. F., Vieira, I. N. U., Silva, J. N. F., Faria, S. P., Nunes, G. L., Khouri, A. G., & Silveira, A. A. (2020). Avaliação do consumo alimentar em pacientes com diagnóstico de depressão e/ou ansiedade. *Revista Referencias em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás*, 03(1), 18-26.
- Batista, J. I., & de Oliveira, A. (2016). Efeitos psicofisiológicos do exercício físico em pacientes com transtornos de ansiedade e depressão. *Corpoconsciência*, 19(3), 1-10.
- Bermúdez-Humarán, L. G., Salinas, E., Ortiz, G. G., Ramirez-Jirano, L. J., Morales, J. A., & Bitzer-Quintero, O. K. (2019). From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*, 11(4), 890.

- Bernaudo, F. S. R., & Rodrigues, T. C. (2013). Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 57(6), 397–405.
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 44.
- Castro, A. C. X. C. G., de Sá, M. A. F. P., Santos, M. F. S. R., Tamellini, S. L., Aguiar, M. F., Rosado, G. de P., & Miranda, L. P. A. (2022). Depressão e Disbiose: evidências científicas. *Revista Científica Multidisciplinar*, 3(2), 2675-6218.
- Clark, A., & Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 24(13), 43.
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, 18(6), 666–673.
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Lach K., R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258–1270.
- Conrado, B. A., Souza, S. A. de Mallet, A. C. T., Souza, E. B. de, Neves, A. dos S., & Saron, M. L. G. (2018). Disbiose intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *Cadernos UniFOA*, 13(36), 71–78.
- Correia, F. (2015). *Microbioma humano: implicações biomédicas*. Instituto Superior de Ciências a Saúde Egas Moniz.
- Costa, C., Branco, J. C., Vieira, I. S., Souza, L. D. M., & Silva, R. A. (2019). Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68(2), 92-100.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Neuroscience*, 13(10), 702.
- Cryan, J. F., & O'mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 23(3), 187-192.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T., Boehme, M., & Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013.
- Dalile, B., Van O. L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461–478.
- Del'arco, A. P. W. T., Magalhães, P., & Quilici, F. A. (2017). SIM Brasil study – Women's Gastrointestinal Health: gastrointestinal symptoms and impact on the Brazilian women quality of life. *Archaeology Gastroenterol*, 54(2), 115-122.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Micróbios melancólicos: uma ligação entre a microbiota intestinal e a depressão. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(9), 713-719.
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biology Psychiatry*, 74(10), 720-6.
- Dinan, T. G., Stilling, R. M., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2015). Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of psychiatric research*, 63, 1–9.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease Gastroenterol. *Medical Clinics of North America*, 46(1), 77-89.
- Fuller, S., Beck, E., Salman, H., & Tapsell, L. (2016). New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health. a Review. *Plant Foods Human Nutrition*, 71(1), 1-12.
- Galvão, M. C. B., & Ricarte, I. L. M. (2019). Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion: Filosofia Da Informação*, 6(1), 57–73.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology*, 2, 94.
- Hadi, A., Sepandi, M., Marx, W., Moradi, S., & Parastouei, K. (2019). Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complementary therapies in medicine*, 47, 102216.
- Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of neuroendocrinology*, 31(5), e12684.
- Holscher H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes*, 8(2), 172–184.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803.
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 48, 186–194.
- Jonge W. J. (2013). The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *ISRN gastroenterology*, 2013, 630159.
- Kalantar-Zadeh, K., Berean, K. J., Burgell, R. E., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2019). Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(12), 733–747.

- Kelly, J. R., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of epidemiology*, 26(5), 366–372.
- Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 392.
- Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump, Janice L. Raymond; [tradução Claudia Coana et al.]: Elsevier, 2012. 1227p.: il. Tradução de: Krause's food, nutrition care process, 13th ed.
- Lach, G., Morais, L. H., Costa, A. P. R., & Hoeller, A. A. (2017). Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. *VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde*, 29(1), 64–82.
- Lakatos, E. M., & Marconi, M. A. (2010). *Fundamentos de metodologia científica*. São Paulo,SP: Atlas.
- Landeiro, J. A. V. P. (2016). *Impacto Da Microbiota Intestinal Na Saúde Mental* (Dissertação Mestrado). Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz.
- Lazar, V., Ditu, L. M., Pircalabioru, G. G., Picu, A., Petcu, L., Cucu, N., & Chifiriuc, M. C. (2019). Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity. *Frontiers in nutrition*, 6, 21.
- Leite, L., Gullón, B., Rocha, J., & Kückelhaus, S. (2014). Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão bibliográfica. *Boletim Informativo Geum*, 5(2), 54–61.
- Liang, S., Wu, X., Wang, X., & Jin, F. (2018). Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1592.
- Liu, R. T., Walsh, R., & Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 102, 13–23.
- Lorenzo, A., Costacurta, M., Merra, G., Gualtieri, P., Cioccoloni, G., Marchetti, M., & Di Renzo, L. (2017). Can psychobiotics intake modulate psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. *Journal of translational medicine*, 15(1), 135.
- Moraes, A. L. F. de, Bueno, R. G. A. L., Fuentes-Rojas, M., & Antunes, A. E. C. (2019). Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica. *Revista De Ciências Médicas*, 28(1), 31–47.
- Naveed, M., Zhou, Q. G., Xu, C., Taleb, A., Meng, F., Ahmed, B., Zhang, Y., & Han, F. (2021). Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 104, 110051.
- Oliveira, A. M., & Hammes, T. O. (2017). Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. *Clinical and Biomedical Research*, 36(4), 222–229.
- Oliveira, N. C., Oliveira, M. V. L., Souza, L. B., Carvalho, F. S. O., Silva, R. T., & Silva, A. T. P. O. F. (2020). Alimentação e modulação intestinal / Alimentação e modulação intestinal. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, 6 (9), 66488–66498.
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48.
- Organização Pan-americana de Saúde. (2018). *Transtornos mentais*. Folha informativa. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5652:folha-informativa-transtornos-mentais&Itemid=839.
- Ozan, Z. T., Tanik, N., & Inan, L. E. (2019). Constipation is associated with tension type headache in women. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(3), 161–165.
- Pereira, J. G. P. M. (2016). *Depressão na infância e na adolescência: Revisão na literatura* (Dissertação de Mestrado). Universidade do Porto, Portugal.
- Rover, A., & Mello, R. O. (2020). *Normas da ABNT: orientações para a produção científica*. Joaçaba, SC: Unoesc.
- Salomão, J. O., Cabral, I. D., Almada, M. O. R. V., Matos, G. X., da Silva, M. M., do Nascimento, P. L., & Acosta, R. J. T. (2020). Implicações da microbiota intestinal humana no processo de obesidade e emagrecimento: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(5), 15215–15229.
- Santana, D. M., Lanini, P. V., & Maynard, D. C. (2021). A importância da modulação intestinal na depressão (Trabalho de conclusão de curso). CEUB, Brasília.
- Santos, L. C. & Welter, A. (2020). Modulação da microbiota intestinal por probióticos como alternativa para o tratamento da depressão: uma revisão bibliográfica. *Singular*, 1(1).
- Saraiva, F. R. S., Carvalho, L. M. F., & de Landim, L. A. S. R. (2019). Depressão e disbiose. *Nutrição Brasil*, 18(3), 175–181.
- Sezini A. M., & Gil, C. S. G. (2014). Nutrientes e depressão. *Revista Vita et Sanitas*, 8(1).
- Simões M. P., & Garcia, F. (Orgs.). (2014). *A Pesquisa Científica como Linguagem Práxis*. Rio de Janeiro: Dialogarts.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 73.
- Smith, A. P., Sutherland, D., & Hewlett, P. (2015). An Investigation of the Acute Effects of Oligofructose-Enriched Inulin on Subjective Wellbeing, Mood and Cognitive Performance. *Nutrients*, 7(11), 8887–8896.

Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F., & Carini, F. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 160(4), 461–466.

Tortora, G. J., & Derricksson, B. (2016). *Princípios da anatomia e fisiologia*. Rio de Janeiro, RJ: GEN.

Valiengo, A. G. D., & Chaud, D. M. A. (2022). Microbiota intestinal e sua relação com a saúde mental: uma revisão bibliográfica. *Revista do Centro Universitário Goyazes – Escola de Saúde*, 16(1).

Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., & Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 74(20), 3769–3787.

Yogi, C. M., Lomeu, F. L. R. O., & Silva, R. R. (2018). *Alimentação, Depressão e Ansiedade: entenda a relação*. Minas Gerais: Universidade Federal de Alfenas.