Eixo intestino-cérebro: o papel da microbiota intestinal na neurofisiologia da saúde mental

Katharina Sophia Oliveira Tavares [1]; Thainá Carneiro Marquesani [1] Priscila Reina Siliano [2]

[1] Graduadas em Ciências Biológicas
[2] Docente dos Cursos de Ciências Biológicas e Psicologia
Centro Universitário Fundação Santo André -Av. Príncipe de Gales, 821 - Vila Príncipe de Gales, Santo André - SP, 09060-650, Brasil

*Autor de correspondência:priscila.siliano@fsa.br

Resumo

O trato gastrointestinal humano é composto pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus. Esse conjunto é responsável pela comunicação com outras glândulas que liberam substâncias essenciais para o processo digestivo e metabólico do organismo. Em média, o ser humano possui 100 trilhões de microrganismos no seu intestino (microbiota intestinal), o que constitui em 10 vezes mais células exógenas do que as próprias células do corpo humano. A microbiota intestinal estabelece algumas funções, entre elas de controlar o aumento de bactérias patogênicas, manter a integridade da mucosa gastrointestinal, participar ativamente do sistema imune, promover a absorção de nutrientes e ativar vias neurais e a sinalização do sistema nervoso central. Com base em estudos e pesquisas, mostra-se cada vez maior a influência que a microbiota intestinal tem sobre o sistema nervoso, mais especificamente, sobre alterações e transtornos neurológicos. Dessa forma, o presente trabalho teve como propósito compelir artigos científicos sobre o eixo intestino-cérebro, relacionando a influência deste eixo sobre as alterações neurológicas, avaliando seu impacto. Foram utilizados artigos retirados das plataformas PubMed, *Google Academy* e SciELO, no período de 10 anos, de 2013 a 2023. O eixo intestino-cérebro consiste em um sistema complexo de vias do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema nervoso entérico e o sistema nervoso autônomo. Nossa microbiota já vem sendo formada antes mesmo do nosso nascimento e é composta por bactérias, vírus e outros microrganismos, sendo única em cada indivíduo. Ao longo dos primeiros anos de vida, a sua composição se dá pela interação entre a criança e o ambiente, assim evoluindo e se modificando ao longo da vida, proporcionando importantes funções metabólicas, endócrinas e imunológicas. Atualmente associa-se que um desequilíbrio microbiano intestinal (disbiose), além de alterações na absorção de nutrientes a nível intestinal, podem potencialmente influenciar diversas alterações neurológicas, e por consequência favorecer e ou agravar quadros de depressão, ansiedade, autismo, Alzheimer, entre outras doenças. Os usos de probióticos, prebióticos e até mesmo transplante da microbiota fecal vêm sendo estudados e aplicados para modificação da microbiota intestinal a fim de proporcionar os benefícios por ela conferidos. Esta temática é de fundamental importância para elucidação e entendimento entre a relação do eixo intestino-cérebro, a microbiota intestinal com a neurofisiologia da saúde mental, por isso se fazem necessários mais estudos futuros para melhor compreensão da ligação entre intestino, cérebro, transtornos neurológicos, doenças e potenciais tratamentos.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Eixo intestino-cérebro. Neurofisiologia. Saúde Mental.

INTRODUÇÃO

O sistema digestivo humano é formado pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus. Esse sistema é responsável pela comunicação com outras glândulas que liberam substâncias essenciais para o processo digestivo. Além disso, atualmente é muito discutido a presença de uma microbiota intestinal formada por diversas bactérias, protozoários e fungos que habitam o trato gastrointestinal de forma simbiótica, ou seja, eles vivem em uma relação onde diferentes espécies estabelecem um benefício mútuo, desde que mantenham a sua homeostase, isto é, a habilidade de manter o meio em equilíbrio quase constante, favorecendo também a saúde do organismo como um todo. (Mörkl *et al*., 2020)

Em média, o ser humano possui 100 trilhões de microrganismos no seu intestino, o que constitui em 10 vezes mais células exógenas do que as próprias células do corpo humano. (Khanna & Tosh, 2014) Esse conjunto estabelece algumas funções, entre elas de controlar o aumento de bactérias patogênicas, manter a integridade da mucosa gastrointestinal (Luca *et al*., 2019), participar ativamente do sistema imune e promover a absorção de nutrientes. (Mayer *et al.,* 2014) Novos estudos mostram que bactérias, incluindo as comensais e também as patogênicas no trato gastrointestinal humano, podem ativar vias neurais e a sinalização do sistema nervoso central. (Foster & Neufeld 2013)

Além desta sinalização do sistema nervoso central (Mayer *et al.,* 2014), a microbiota intestinal tem papel importante na neurobiologia, pois também, produz hormônios neurotransmissores que são importantes para o bem-estar humano através de uma conexão com o cérebro (Cheung *et al*., 2019), como, o ácido gama-aminobutírico (GABA), acetilcolina, adrenalina, noradrenalina, endorfina, serotonina, dopamina. (Arneth, 2018)

Para essa conexão entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central foi introduzido um conceito de eixo intestino-cérebro que vem sendo estudado há mais de três décadas. Esse eixo é definido por estruturas motoras e sensoriais do sistema gastrointestinal. Essa estrutura consiste em um sistema que inclui o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico, sistema nervoso entérico e o sistema nervoso autônomo, sendo caracterizada por uma ligação bidirecional entre o cérebro e o intestino, sendo mediada pelo sistema nervoso, endócrino e imunológico. (Wang & Kasper, 2014)

Como já retratado, esse conjunto de bactérias vive em harmonia, porém quando o indivíduo passa por uma situação de estresse, alteração alimentar, ingestão de certos medicamentos etc., como exemplos, ocorre uma disbiose, ou seja, as bactérias que compõem nosso trato gastrointestinal ficam desequilibradas, o que pode modificar aquele ecossistema. Alguns autores acreditam que esse desequilíbrio pode estar relacionado com algumas doenças e transtornos, como por exemplo, a ansiedade, autismo, depressão, Doença de Parkinson, esquizofrenia, Alzheimer, transtorno bipolar, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). (Rogers *et al.,* 2016)

Com base em estudos e pesquisas realizadas através de artigos bibliográficos, mostra-se cada vez a influência que a microbiota tem sobre o sistema nervoso, mais especificamente, sobre doenças neurológicas. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo geral compilar alguns resultados destes artigos, sobre o eixo intestino-cérebro, e como ele influencia em doenças neurológicas, avaliando seu impacto.

DESENVOLVIMENTO

Microbiota Intestinal

Como já introduzido o sistema digestivo humano é formado pelo trato gastrointestinal que é composto pela boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto e ânus. A população de microrganismos que vivem no intestino e dá-se o nome de microbiota intestinal, que abriga aproximadamente 100 trilhões de bactérias (Foster & Neufeld, 2013), além de vírus, fungos, eucariotos unicelulares e parasitas que são essenciais para o funcionamento e saúde do hospedeiro. (Rieder *et al*., 2017)

A microbiota é única em cada indivíduo e é composta principalmente pelos filos Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria e outros. (Passos & Moraes-Filho, 2017) Ela é desenvolvida inicialmente através da placenta e líquido amniótico. Antigamente tinha-se certeza de que existia um "útero estéril", porém, atualmente, especula-se que células dendríticas maternas (macrófagos especializados) passam pela corrente sanguínea, penetrando ativamente no epitélio intestinal, podendo carrear bactérias originárias do lúmen e transportá-las até a placenta e líquido amniótico (Rescigno *et al*., 2001). Quando deglutidas pelo feto, são apresentadas ao sistema imunológico e iniciariam a colonização intestinal do mesmo (Moles *et al*. 2013). Essa quebra do paradigma do "útero estéril" se deu através de estudos onde foram encontrados microrganismos no líquido amniótico (Gibbs *et al*., 1982), em membranas fetais (Dong *et al*., 1987), no cordão umbilical (Jiménez *et al*., 2005) e na placenta (Roos *et al*., 1980), mesmo nos casos em que não houve ruptura de membranas. (Digiulio *et al*., 2008)

Um outro fator crítico que afeta a colonização da microbiota de recém-nascidos é o tipo de parto. Enquanto a microbiota intestinal de crianças nascidas de parto normal se assemelha à microbiota vaginal de suas mães (dominada principalmente por bactérias do gênero *Lactobacillus)*, a microbiota de bebês nascidos por cesariana é mais semelhante a microbiota da pele, dominada por bactérias do gênero *Staphylococcus.* (Dominguez-Bello et *al*., 2010)

Na sequência, a amamentação promove o contato dos microrganismos do mamilo e pele das mamas e do leite materno com o bebê, mas também fornece fontes de energia importantes para muitas bactérias. (Stiemsma *et al*. 2018; Indrio *et al*., 2017; Gilbert, 2014; Lambrecht *et al*., 2017). Ao longo do tempo, a composição da microbiota passa por muitas variações e se dá basicamente pela interação entre criança e o ambiente em que vive. A partir dos três anos de idade a microbiota da criança se assemelha de um adulto e vai diminuindo sua diversidade ao longo do envelhecimento. (Oliveira e Hammes, 2016; Yarandi et al., 2016)

Para o metabolismo sistêmico, a microbiota intestinal cumpre muitas funções importantes. Mantém o bom funcionamento dos intestinos garantindo um pH adequado e ideal assim como um peristaltismo adequado para um ritmo regular de evacuação. Os microrganismos que colonizam os intestinos não apenas participam da digestão dos alimentos, secretando enzimas digestivas, mas também participam da absorção dos nutrientes digeridos. A microbiota intestinal também é responsável pela síntese de vitaminas, as do complexo B principalmente. (Kho *et al*., 2018; Valdés *et al*., 2018)

Além da sua principal função de auxiliar na digestão de alimentos, a microbiota intestinal influencia também no

funcionamento normal do cérebro através de vias neurais endócrina e imunológica). A microbiota intestinal afeta significativamente a atividade e o funcionamento do sistema imunológico, pois tem funções imunomoduladoras, regulando os níveis de citocinas através da interação com o tecido linfático do trato digestivo. (Rogers *et al*., 2016). Dentre as substâncias liberadas no trato gastrointestinal estão os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) um conjunto de ácidos graxos que incluem principalmente propionato, butirato e acetato (Oleskin *et al*., 2016; De Vadder *et al*., 2014). Os SCFAs produzem vários efeitos no organismo, como a regulação de processos fisiológicos e comportamentais, incluindo a emoção e a cognição. Alguns autores citam que alterações na formação e no metabolismo dos SCFAs podem estar relacionados com o desenvolvimento de algumas alterações neurológicas. Estas moléculas estão envolvidas no fornecimento energético das células nervosas, assim como possuem atividade de reparação do DNA de células de pessoas com Parkinson, depressão e esquizofrenia, por exemplo. (Oleskin *et al*., 2016; Stilling *et al*., 2016; Siigur *et al*., 1994)

A disbiose gera uma desordem na microbiota intestinal resultando em um aumento das bactérias patogênicas e uma diminuição das bactérias benéficas, ou seja, há um desequilíbrio da microbiota. (Buttó *et al*.,2015) Estas alterações, tanto no sistema imune como no metabolismo, podem ser gatilhos para algumas doenças como a obesidade, diabetes, doenças neurológicas e autoimunes. (Passos & Moraes-Filho, 2017) Esse desequilíbrio pode acontecer por diversos aspectos e um deles é a ligação entre a microbiota intestinal e o relógio circadiano do hospedeiro mediado pela melatonina. Devido à interrupção do sistema de relógio circadiano, os sinais cerebrais arrastam o relógio periférico do intestino e causam disbiose da microbiota intestinal, translocação de bactérias (saída do intestino para outros órgãos) e desenvolvimento de inflamação com maior risco de doenças metabólicas. (Mortas *et al*., 2020)

Diversos fatores também podem afetar a microbiota intestinal, e potencialmente causar disbiose entre eles estão: uma dieta rica em alimentos ultra processados, uso indiscriminado de medicamentos, maus-hábitos como tabagismo e alcoolismo e principalmente, episódios de estresse. (Almeida *et al*, 2009)

Eixo Intestino-Cérebro

O eixo intestino-cérebro consiste em um sistema complexo de vias do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema nervoso entérico e o sistema nervoso autônomo. As comunicações entre os sistemas se dão, com fortes influências de informações do sistema endócrino e também imunológico intercelular. (Wang & Kasper, 2014) Desta maneira, a conexão bidirecional entre o intestino e o cérebro é baseada em vias metabólicas, endócrinas (hormônios/peptídeos), neurais (nervo vago, por exemplo) e imunológicas. (Aali *et al*., 2022; Borkent *et al*., 2022)

Por meio dessa comunicação, o sistema nervoso central, influencia na motilidade, secreção de substâncias, absorção de nutrientes e equilíbrio da microbiota intestinal. Responsável pelo sistema neuroendócrino, o eixo hipotálamo-pituitária (hipófise)-adrenal (HPA) é responsável pela regulação do hormônio cortisol (hormônio este secretado em situações de estresse, por exemplo) e, quando há um estímulo aumentado deste hormônio, pode-se ativar células do sistema imunológico que potencialmente alteram a permeabilidade intestinal, afetando a composição da

microbiota. Já a microbiota intestinal, por sua vez, influenciará na barreira hematoencefálica, neurotransmissores, resposta ao estresse, ansiedade, depressão, memória e comportamento social do sistema nervoso central. (Farzi *et al.,* 2018; Petschow *et al.,* 2013)

É sabido que alguns gêneros e espécies de microrganismos, principalmente bactérias, do intestino são capazes de produzir substâncias neuromoduladores e neurotransmissores. Os gêneros *Lactobacillus e Bifidobacterium,* por exemplo produzem o GABA. O ácido gama-aminobutírico (GABA), é um dos principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso e sua disfunção está relacionada aos transtornos de humor, a depressão, ansiedade e autismo. Os gêneros *Bifidobacterium, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus, Lactococcus, Lactobacillus, Candida* produzem *a* serotonina. A serotonina é uma molécula biológica originada do aminoácido triptofano e sua desregulação tem sido implicada na patogênese da depressão e ansiedade. (Rieder *et al*., 2017) *Já Escherichia, Bacillus, e Saccharomyces* sintetizam a noradrenalina *e Escherichia, Bacillus, Lactococcus, Lactobacillus, Serratia* produzem a dopamina. A noradrenalina e a dopamina são neurotransmissores relacionados à motivação e recompensa e a disfunção destes tem sido associada a vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos como a doença de Parkinson, depressão entre outras. (Sherwin *et al*., 2016; Kim *et al*., 2018)

Doenças neurológicas afetadas pela microbiota intestinal

Como citado anteriormente, o ecossistema que vive dentro do nosso trato gastrointestinal pode estar relacionado com diversas funções desde que viva em perfeito equilíbrio. Ao ocorrer alguma desordem nesse ecossistema diversos efeitos podem ser percebidos e dentre eles, alterações no nosso sistema nervoso central, entérico e o sistema imunológico. Estudos hoje mostram que uma disbiose na nossa microbiota pode estar associado com o desenvolvimento de ansiedade e depressão, além disso, pode se associar ao autismo, Doença de Parkinson, esquizofrenia, Alzheimer. (Sherwin *et al*., 2016; Kim *et al*., 2018)

Acredita-se que o Alzheimer ocorra devido ao acúmulo de placas de proteínas beta- amilóide e emaranhados neurofibrilares nos neurônios (Milnitsky, 2021). Testes *in vitro* mostraram que metabólitos bacterianos, como LPS (lipopolissacarídeos de bactérias Gram negativas), podem causar a formação de placas amilóides (Asti *et al*., 2014).No entanto, alguns estudos sugerem que estas placas seja um peptídeo antimicrobiano, que naturalmente é produzido em resposta às inflamações (Soscia *et al*., 2010) e que seu acúmulo ocorre devido à prolongadas reações inflamatórias (Moir *et al*., 2018). O envelhecimento pode alterar de forma significativa a composição da microbiota intestinal, levando à disbiose e a potenciais reações inflamatórias e imunes e ppode estar ligada à maior ocorrência da doença de Alzheimer em pessoas idosas (Odamaki *et al*., 2016). Já no Transtorno do Espectro Autista (TEA), o principal fenômeno que sugere uma ligação entre a microbiota e o TEA é a comorbidade de doenças gastrointestinais que podem surgir nestes pacientes (Adams *et al*., 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é uma epidemia global caracterizada que afeta mais de 260 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2022). Há vários estudos que demostram que seres humanos depressivos possuem uma

alteração química nos seus neurotransmissores, principalmente de serotonina e dopamina. Através de pesquisas é possível afirmar que a microbiota intestinal desempenha um papel de fundamental importância na fisiopatologia neurológica, já que a microbiota intestinal além de produzir diversos outros hormônios, ela também produz serotonina que é o neurotransmissor relacionado pelo bem-estar humano. (Liang *et* al, 2018)

Alguns estudos mostram que o déficit de alguns nutrientes pode estar relacionado com alterações neurológicas, pois os mesmos são importantes para a síntese de neurotransmissores. Muitas vezes a alimentação pode estar desequilibrada, porém, em muitos casos já há uma má absorção a nível intestinal. Uma paciente com quadro de depressão pode conter níveis baixos de ácido fólico, e outras vitaminas do complexo B, magnésio, por exemplo, por baixa ingestão ou baixa absorção intestinal. As alterações deste oligonutrientes podem levar às alterações neurológicas. (Brocardo, 2008)

Atualmente, um número crescente de dados indica os probióticos como a forma de tratamento de alterações neurológicas e de desenvolvimento nos quais foi demonstrado aumento da permeabilidade intestinal. (Neuhannig *et al*, 2019; Aalli *et al*., 2022) O modo de ação dos microrganismos probióticos inclui, entre outros, a regulação do sistema imunológico, a produção de SCAFs ou o apoio à integridade da barreira intestinal. (Sanders *et al*., 2019) Deve-se notar também que existem algumas limitações na suplementação de probióticos; por exemplo, eles não são recomendados para pacientes imunocomprometidos tratados com corticosteroides. (Loniewski *et al*., 2022)

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis no trato gastrointestinal e servem de alimento para as bactérias benéficas no intestino que desempenham um papel importante no corpo. (Sherwin *et al*., 2016) A inulina e os frutooligossacarídeos (FOS) são exemplos de prebióticos, atualmente bastante estudados, que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal. (Fonseca & Costa, 2010)

Outra metodologia terapêutica estudada é o transplante de microbiota fecal (TMF). O TMF é um método que coloca fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal de outro paciente para alterar diretamente a microbiota intestinal do receptor para normalizar a composição, obtendo benefício terapêutico. (Gupta & Khanna, 2017) Esse tipo de tratamento é altamente bem-sucedido em ensaios clínicos onde ocorre uma grande e recorrente infecção por *Clostridium difficile* resistente a antibióticos. (Sirisinha, 2016)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossa microbiota já vem sendo formada antes mesmo do nosso nascimento e é composta por bactérias, fungos e outros microrganismos, sendo única em cada indivíduo. Ao longo dos primeiros anos de vida, a sua composição se dá pela interação entre a criança e o ambiente, assim evoluindo e se modificando ao longo da vida, proporcionando importantes funções metabólicas, endócrinas e imunológicas.

Atualmente associa-se que um desequilíbrio microbiano intestinal (disbiose), além de alterações na absorção de nutrientes a nível intestinal, podem potencialmente influenciar diversas alterações neurológicas, e por consequência favorecer e ou agravar quadros de depressão, ansiedade, autismo, Alzheimer, entre outras

doenças.

O uso de probióticos e prebióticos são métodos benéficos ao indivíduo, visto que, os mesmos regulam a homeostase do intestino, além de fortalecerem o sistema imunológico. Também, estão sendo estudados experimentos terapêuticos através de transplante da microbiota fecal, que se caracteriza por uma doação de material proveniente do trato gastrointestinal saudável de um doador alterando diretamente a microbiota do receptor, normalizando sua composição.

Esta temática é de fundamental importância para elucidação e entendimento entre a relação do eixo intestino-cérebro, a microbiota intestinal com a neurofisiologia da saúde mental, por isso se fazem necessários mais estudos futuros para melhor compreensão da ligação entre intestino, cérebro, transtornos neurológicos, doenças e potenciais tratamentos.

REFERÊNCIAS

AALLI, S *et al.* O Microbioma Intestinal na Depressão e Potencial Benefício de Prebióticos, Probióticos e Simbióticos: Uma Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos e Estudos Observacionais. Int. J. Mol. ciência, 23, 4494, 2022.

ADAMS J *et al.* Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-- comparisons to typical children and correlation with autism severity. BMC Gastroenterol. Mar 16; 11:22, 2011.

ALMEIDA *et al*. Disbiose intestinal. Rev Bras Nutr Clin; 24 (1): 58-65, 2009.

ARNETH B. Gut-brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function. Postgrad Med J. Aug;94(1114):446-452. 2018.

ASTI A & GIOGLIO L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? J Alzheimers Dis.;39(1):169-79. 2014.

BAILEY, M *et al.* Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. Brain Behav Immun; 25(3): 397–407. 2011.

BOLTE E. Autism and Clostridium tetani. Med Hypotheses. Aug;51(2):133-44. doi: 10.1016/s0306-9877(98)90107-4. 1998.

BORKENT, J *et al*. Papel do microbioma intestinal em três grandes transtornos psiquiátricos. *Psicol. Med*, *52*, 1222–1242. 2022.

BROCARDO, P. Efeitos do ácido fólico em modelos animais de depressão e de mania. 2008. Dissertação (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis.

BUTTÓ, L *et al*. Mechanisms of microbe–host interaction in Crohn's disease: dysbiosis vs. Pathobiont selection. Frontiers in immunology, v. 6, p. 555. 2015.

CHEUNG, S *et al*. Systematic review of gut microbiota and major depression. Frontiers in psychiatry, v10, p34, 2019.

CHIBBAR R & DIELEMAN L. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. Nutrients. Oct 5, 2019.

DE VADDER, F *et al*. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell; 156(1–2): 84–96, 2014.

DIGIULIO, D *et al*. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: A molecular and culture-based investigation. PLoS One.;3:e3056, 2008.

DOMINGUEZ-BELLO, M *et al*. Delivery mode shapes the acquisition and structure of

the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA. 29;107(26):11971, 2010.

DONG, Y *et al*. A microbiologic and clinical study of placental inflammation at term. Obstet Gynecol.70:175-82, 1987.

FARZI, A. *et al.* Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. Neurotherapeutics v.15, s/n, p. 5–22, 2018.

FONSECA, F & COSTA, C. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. Revista Ceres, Rio de Janeiro, 5(3),163-174, ago. 2010. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Geneva: WHO; 2002.

FOSTER J & NEUFELD K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends Neurosci. May;36(5):305-12, 2013.

GIBBIS, R *et al*. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. J Infect Dis. 145:1-8, 1982.

GILBERT, S. A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. Front Genet, 2014.

GUPTA, A; KHANNA, S. Fecal Microbiota Transplantation JAMA , v1, p102, 2017.

INDRIO, F *et al*. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. Front Pediatr.; 5:178, 2017.

KHANNA, S. & TOSH, P. Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. Mayo Clinic Proceedings, v. 89, n. 1, p. 107-114, 2014.

KIM, N *et al*. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. Journal of Microbiology, 2018.

KHO, Z & LAL, S The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease *Front. Microbiol. 9*, 1835, 2018.

KNUSELE T & MOHAJERI. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder *Nutrientes* 14, no. 1: 37, 2022.

JIMÉNEZ, E *et al.* Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. Curr Microbiol. 51:270-4, 2005.

LAMBRECHT B & HAMMAD H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. Nature Immunology, 19;18(10):1076, 2017.

LIANG, S *et al*.Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. International journal of molecular sciences, v19, n 6, p1592, 2018.

ŁONIEWSKI, I *et al.* Probiotics in the Management of Mental and Gastrointestinal Post-COVID Symptomes *J. Clin. Med, 11*, 5155, 2022.

LUCA, M *et al.* Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. Oxidative medicine and cellular longevity, 2019.

MAES, M *et al.*In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. Acta Psychiatrica Scandinavica, 127: 344-354, 2013.

MAYER, E *et al.* Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. J Neurosci. Nov 12;34(46):15490-6, 2014.

MILNITSKY, B. Análise da influência da microbiota intestinal sobre a saúde humana: correlações entre microrganismos simbiontes

e doenças humanas. *In*: MILNITSKY, Bruno. Análise da influência da microbiota intestinal sobre a saúde humana: correlações entre microrganismos simbiontes e doenças humanas. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação, Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [*S. l.*], 2021.

MIRANDA, M *et al*. Relation between intestinal microbiota, epigenetics and exposome in mother-child health. Rev. cuba. pediatr, v. 91(2): e786, 2019.

MOIR, R *et al*. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. Dec;14(12):1602-1614, 2018.

MOLES, L *et al*. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. PLoS One, 28;8(6):e66986, 2013.

MÖRKL, S *et al*. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Probiotics and the microbiota gut-brain axis: focus on psychiatry. Current nutrition reports, v9, n 3, p171- 182, 2020.

MORTAS, H *et al.* The circadian disruption of night work alters gut microbiota consistent with elevated risk for future metabolic and gastrointestinal pathology *Cronobiol. Internacional, 37*, 1067, 2020.

NEUHANNIG, C *et al* Intestinal dysbiosis: Correlation with current chronic diseases and nutritional intervention. Research, Society and Development, [S. l.], v8, n6, p. e25861054, 2019.

ODAMAKI, T *et al.* Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. May 25; 16:90, 2016.

OLESKIN A & SHENDEROV B. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. Microb Ecol Heal Dis; 27: 1–12,2016.

OLIVEIRA A & HAMMES T. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. Clinical & Biomedical Research, [S. I.], v36, n4, p. 222, 2016.

PASSOS & MORAES-FILHO Intestinal Microbiota In Digestive Diseases. Arq Gastroenterol. Jul-Sept;54(3):255-262,2017.

PETSCHOW, B et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1306, n.1, p. 1, 2013.

RESCIGNO, M *et al*. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. Nat Immunol, 2(4):361, 2001.

RIEDER, R *et al*. Microbes and mental health: A review. Brain, behavior, and immunity, v. 66, p. 9-17, 2017.

ROGERS, G *et al.* From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry. Jun;21(6):738-48, 2016.

ROOS, P *et al.* The bacteriological environment of preterm infants. S Afr Med J.; 57:347-50, 1980.

SANDERS, M *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic*Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.,16*, 605, 2019.

SHERWIN, E *et al*. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatry. CNS drugs, v. 30, n. 11, p. 1019, 2016.

SIIGUR, U *et al.* Concentrations and Correlations of Faecal Short-chain Fatty Acids and Faecal Water Content in Man. Microb Ecol Health Dis, 7(6): 287–94,1994.

SOSCIA, S. *et al.* The Alzheimer's diseaseassociated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. PLoS One, Mar 3;5(3):e9505, 2010.

STIEMSMA L & MICHELS K. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. Pediatrics. 2018. .

STILLING, R *et al.* The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? Neurochem Int; 99: 110–32,2016.

SIRISINHA S. The potential impact of gut microbiota on your health:Current status and future challenges. Asian Pac J Allergy Immunol. Dec;34(4):249-264, 2016.

TOKER, L *et al*. The biology of tryptophan depletion and mood disorders. Isr. J. Psychiatry Relat. Sci., 47(1),46-55, 2010.

TOMASI, J. *et al.* Towards precision medicine in generalized anxiety disorder: review of genetics and pharmaco(epi)genetics. Journal of Psychiatric Research, v. 119, s/n, p. 33, 2019.

TURNER J. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol ; 9(11): 799–809, 2009.

VALDÉS, A *et al.* Papel da microbiota intestinal na nutrição e saúde. BMJ, 361, k2179, 2018.

WANG Y & KASPER L. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun. May;38:1-12, 2014.

WORLD Health Organization, Depression and other common mental disorders global health estimates, 2017.

YARANDI, S *et al.* Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. Journal of neurogastroenterology and motility, v. 22, n. 2, p. 201, 2016.

YOO, B & MAZMANIAN, S. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. Immunity, Cambridge, v. 46, n. 6, p. 910-926, 2017.