

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**THAÍZA BARROS DE FRANÇA**

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO, DIETA E  
TRANSTORNOS DE HUMOR:  
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Vitória de Santo Antão  
2019

**THAÍZA BARROS DE FRANÇA**

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO, DIETA E  
TRANSTORNOS DE HUMOR:  
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição. Orientado pela Professora Dr<sup>a</sup> Rhowena Matos.

Vitória de Santo Antão

2019

Catálogo na Fonte  
Sistema de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.  
Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB-4/2005

F814i França, Thaíza Barros de.

Interação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro, dieta e transtornos de humor: uma revisão narrativa./ Thaíza Barros de França. - Vitória de Santo Antão, 2019.

33 folhas; fig.

Orientadora: Rhowena Jane Barbosa de Matos.

TCC (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2019.

Inclui referências.

1. Microbiota Gastrointestinal. 2. Dieta. 3. Transtornos do Humor. I. Matos, Rhowena Jane Barbosa de (Orientadora). II. Título.

616.33 CDD (23.ed )

BIBCAV/UFPE-003/2020

**THAÍZA BARROS DE FRANÇA**

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO, DIETA E  
TRANSTORNOS DE HUMOR:  
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 18/12/2019

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Matilde Cesiana da Silva

---

Prof. Valdir Luna da Silva

---

Prof. Waleska Maria Almeida Barros

*“Posso todas as coisas naquele que me fortalece”*

*(Filipenses 4:13)*

## **AGRADECIMENTOS**

Como primícias, agradeço à Deus, pela graça da vida, oportunidade, saúde e segurança concedidas a mim e por todas as vezes que ele acalmou meu aflito coração durante esses anos de graduação.

Aos meus pais, em especial a minha mãe, que não está mais nesse mundo para presenciar a realização desse sonho que também era dela, a minha avó e irmã, ao meu namorado que sempre me deu apoio nos dias de cansaço e familiares, que permaneceram sempre ao meu lado, confiando, sem questionar, minhas escolhas para a vida profissional, além de impulsionarem todos os meus sonhos e me incentivarem à ir além.

Aos meus amigos e colegas, que dividiram a sala de aula comigo durante esses períodos. Por todos os conhecimentos, ajudas, materiais de apoio ao estudo, risadas e choros compartilhados.

Aos meus professores, técnicos de laboratório e monitores, que fizeram o seu melhor para transmitir ensinamentos que vão muito além de apenas assuntos de nutrição. À eles que me ensinaram e mostraram, dentro e fora de sala de aula, que o mais importante no cuidado com a saúde do outro é ser tão humano quanto o outro.

À minha querida orientadora, pela paciência, ajuda e estímulo para a realização e finalização deste trabalho. Por me proporcionar, através dos conhecimentos divididos, a certeza da minha escolha de carreira profissional.

A todos, o meu agradecimento especial, pela ajuda ofertada para que eu conseguisse construir e formar mais do que uma nutricionista, mas uma pessoa crente no poder dos alimentos no organismo humano, preocupada com o sofrimento do outro.

## RESUMO

O cérebro e o intestino se comunicam bidirecionalmente de forma que o equilíbrio entre eles depende da modulação do ecossistema microbiano que está presente no intestino. O desequilíbrio da homeostase da microbiota intestinal pode impactar negativamente na saúde do hospedeiro, provocando patologias distintas, dentre elas os transtornos de ansiedade e depressão, segundo a Organização Mundial da Saúde (2017) o Brasil está entre os países com maior índice de pessoas com transtornos de humor com enfoque na ansiedade com 9,3% da população e depressão com 5,8%. Neste contexto, busca-se realizar uma revisão sobre a associação entre a relação da dieta, e o eixo intestino-cérebro nos transtornos de humor: ansiedade e depressão. Utilizou-se critérios de exclusão em que estudos com indivíduos em uso de medicamentos não foram considerados; e palavras-chave: Microbiota, Eixo intestino-cérebro, Dieta, Probióticos, Transtorno de humor, Ansiedade, Depressão para escolha dos arquivos. A busca foi realizada no período de setembro a dezembro de 2019, nas bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. Dos 123 artigos selecionados, 36 foram incluídos na revisão. A literatura atual tem um enfoque maior na fisiologia da comunicação entre o intestino e cérebro, o que pode alterar essa comunicação, como exemplo as Doenças inflamatórias crônicas e causar alteração no humor, porém no que se diz a alimentação, em quantidades de macronutrientes e micronutrientes na comunicação entre intestino e cérebro é escassa, por sua vez, muitos estudos enfatizam os macronutrientes que podem conduzir inflamação intestinal, tal como gorduras e carboidratos simples. Além disso, mostram que indivíduos que consumiram dieta balanceada com o uso de probióticos, por exemplo: *Lactobacillus casei cepa Shirota* e frutooligossacarídeos apresentaram resultados positivos na diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade. Algumas bactérias intestinais e metabólitos como os ácidos graxos conjugados, que estimulam a produção de *bifidobacterium*, aumentando a permeabilidade da parede intestinal, contribuindo beneficemente para saúde mental do indivíduo. Portanto, é de ampla importância o entendimento sobre a modulação do Eixo-microbiota-intestino-cérebro, visto que tem reflexo nas emoções do indivíduo. Além disso, os dados dos estudos mostram que a presença de probióticos na dieta pode diminuir os sintomas dos transtornos de humor, evitando outros tipos de tratamentos que possam vir a agravar patologias no trato gastrointestinal.

Palavras-chave: Microbiota. Eixo intestino-cérebro. Dieta. Probióticos. Transtorno de humor. Ansiedade. Depressão.

## ABSTRACT

The brain and the gut communicate two way so that the balance between them depends on the modulation of the microbial ecosystem that is present in the gut. The intestinal microbiota homeostasis imbalance can negatively impact host health, causing pathologies, including anxiety and depression disorders, according to the World Health Organization, 2017 showing that Brazil is among the countries with the highest rate of people with the disorder. disorder with mood disorder in 9.3% of the population and depression with 5.8%. In this context, we seek to review the association between a dietary relationship and the gut-brain axis in mood disorders: anxiety and depression. Exclusion of studies with use of drugs not considered; and Keywords: Microbiota, Gut-Brain Axis, Diet, Probiotics, Mood Disorder, Anxiety, Depression for File Choice. A search was performed from September to December 2019 in the databases of the National Library of Medicine (MEDLINE / PubMed), Latin American and Caribbean Health Science Literature (LILACS), Online Scientific Electronic Library (SciELO) and Google Studios. Of the 123 articles selected, 36 were included in the review. Current literature has a greater focus on the physiology of communication between the intestine and the brain, which may alter this communication, for example: Chronic inflammatory diseases and cause changes in mood, but not with regard to eating, macronutrient reproduction. and micronutrients in gut-brain communication is scarce; in turn, many studies emphasize the macronutrients that can cause intestinal inflammation, such as fat and simple carbohydrates. In addition, it shows which individuals consumed a balanced diet with the use of probiotics, for example: Lactobacillus casei strain Shirota and fructooligosaccharides found positive results in the symptoms and depression tests. Some intestinal and metabolic bacteria, such as conjugated fatty acids, which stimulate the production of bifidobacteria, alter the intestinal wall permeability, beneficially contribute to the individual's mental health. Therefore, it is very important to understand the modulation of the microbiota-intestine-brain axis, as it has an impact on the individual's emotions. In addition, data from studies showing that dietary probiotics may suffer from the symptoms of mood disorders prevent other types of changes that may cause severe gastrointestinal tract pathology.

Keywords: Microbiota. Gut-Brain Axis. Diet. Probiotics. Mood Disorder. Anxiety. Depression.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 Bactérias e a produção de neurotransmissores	15
Quadro 2 – Interação bidirecional entre a flora intestinal e o SNC.	16
Quadro 3 – Alterações na dieta e consequências disbiose.	19
Quadro 4 – Relação entre uso de probióticos na alimentação e efeitos sobre a mudança de humor.	24
Quadro 5 - Bactérias intestinais e os seus metabolitos	26
Figura 1 - Principais vias de comunicação do eixo intestino-cérebro	11
Figura 2 - Organograma de seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura	22

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
2.1 GERAL .....	12
2.2 ESPECÍFICOS .....	12
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	13
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
4.1 EIXO INTESTINO-CÉREBRO .....	14
4.2 INTERAÇÕES DA DIETA, MICROBIOMA E TRANSTORNOS DE HUMOR .....	17
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	21
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	23
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

O reconhecimento científico da importância do microbioma para a saúde humana iniciou-se com os estudos de Louis Pasteur que afirmou, em 1877, que "os microrganismos são necessários para uma vida humana normal". Em 1886, outro conhecido cientista, Theodor Escherich, afirmou que "a interação entre o hospedeiro e as bactérias é muito importante" e que "a composição do microbioma intestinal é essencial para a saúde e bem-estar do ser humano".

No entanto, foi o cientista russo Elie Metchnikoff, vencedor em 1908 do Prêmio Nobel de medicina/fisiologia conjuntamente com Paul Ehrlich, que se dedicou ao estudo da importância dos probióticos na alimentação e sua relação com a saúde humana (PIMIÄ, 2002). Recentemente, demonstrou influenciar desenvolvimento cerebral (BENGMARK, 2013; COLLINS *et al.*, 2012; CRYAN; DINAN, 2012; DIAMOND *et al.*, 2011).

Muitos estudos descrevem que microbiota se refere a variações de microrganismos presentes em vários ecossistemas do corpo contém cem bilhões de microrganismos, incluindo pelo menos 1.000 espécies bacterianas diferentes que compreendem mais de 3 milhões de genes, 150 vezes mais que genoma (RAVEL *et al.*, 2014).

Hipócrates, o pai da medicina moderna, cita que "toda doença começa no intestino". Inúmeros fatores podem influenciar a composição da microbiota intestinal, incluindo genética, estado de saúde, modo de parto e ambiente, o estado nutricional tem mostrado repetidamente um dos fatores mais críticos, fatores modificáveis deste ecossistema, no entanto a dieta talvez tenha a maior influência na composição da microbiota. O microbioma de mamífero bem caracterizado está envolvido na modulação da barreira intestinal, permeabilidade, bem como a sinalização do eixo intestino-cérebro através do nervo vago, moléculas endócrinas e metabólitos microbianos (O'MAHONY *et al.*, 2017).

Microrganismos gastrointestinais proliferam-se por fisiologia binária (uma reprodução assexuada onde uma bactéria duplica seu ácido desoxirribonucleico, gerando uma nova célula filha - ou mais célula filha - com as mesmas características que a mãe ou o original bactérias). Esse ecossistema é dinâmico, na qual mudanças

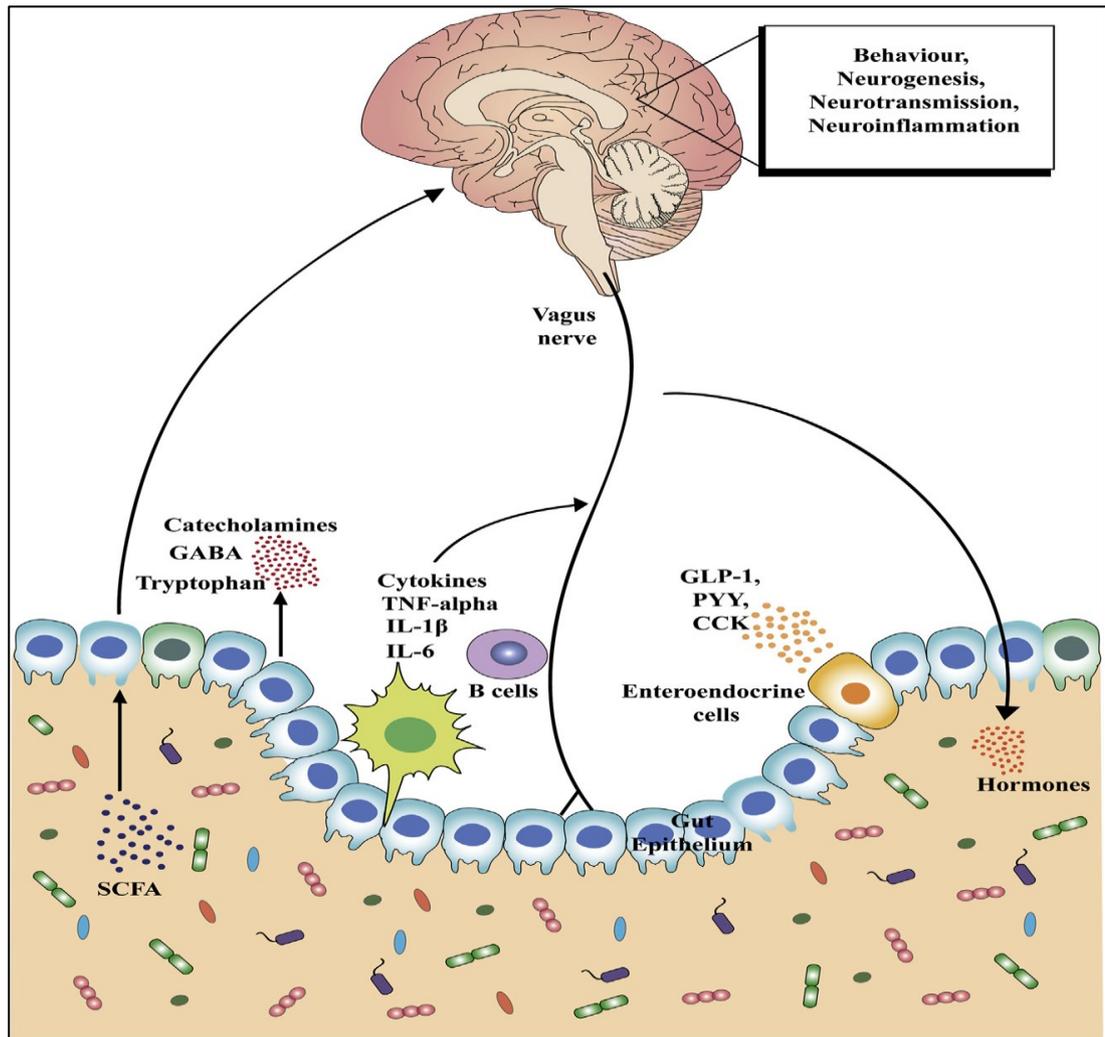
no nível da composição da microbiota foram associados à disfunção fisiológica e alterações de saúde, justamente com os hábitos alimentares (LIMA *et al.*, 2017).

A dieta influi nas mudanças da microbiota que age diretamente nos mecanismos ligados ao sistema límbico. Essas áreas encefálicas são principais reguladores de humor, através de estímulos para liberação de hormônios estimulantes dessas regiões centrais. Vários estudos mostram que uma dieta com alta ingestão de gordura está mais relacionada com o estresse e sintomas de ansiedade (CROWDER *et al.*, 2009). Assim, como a deficiência de vitaminas pode estar relacionada com o desenvolvimento de transtornos, baixos níveis de vitaminas B2, B6 e B9, além da hipovitaminose D estão associadas ao desenvolvimento de patologias relacionadas aos transtornos de humor (GESCH *et al.*, 2009).

Os transtornos de humor são caracterizados pela mudança de comportamento que é considerado uma condição patológica em que existe uma alteração do humor, da energia, do jeito de sentir, pensar e comportar-se. Nesse campo é possível fazer associações entre qualidade da dieta e saúde mental e isto pode estar ligado à saúde intestinal, essas interações microbianas com os cérebro pode induzir transtornos como ansiedade e depressão (FU I, 2005).

Estudos descrevem que o microbioma gastrointestinal pode influenciar o cérebro e o comportamento por vias diretas, O eixo intestino-cérebro é uma comunicação bidirecional complexa, um sistema mediado por hormônios imunológicos e sinais neurais (Figura 1), entre o intestino e o cérebro (RHEE *et al.*, 2009). É formado pelo sistema nervoso central (CNS), que consiste em uma inervação entérica que inclui fibras extrínsecas de sistema nervoso autônomo (SNA) e neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico (ENS), o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) e a microbiota intestinal (SANZ *et al.*, 2018).

Figura 1 - Principais vias de comunicação do eixo intestino-cérebro



Fonte: Modificado de Foster, Rinaman e Cryan (2017).

Recentemente, houve um interesse renovado na função da modulação do microbioma na área neuropsiquiátrica. Hipóteses vem sendo confirmadas que as bactérias gastrointestinais influenciam no comportamento e processos cognitivos do indivíduo (LIMA *et al.*, 2017).

Considerando a relação da nutrição nos transtornos de humor é de grande importância esclarecer, através de uma revisão bibliográfica, o conhecimento que existe sobre a relação que se estabelece entre o cérebro e o intestino e a função que a microbiota intestinal tem sobre estes, como foco nos transtornos de humor: depressão e ansiedade. Assim visa-se analisar o que os probióticos e nutrientes exercem nesta comunicação e conseqüentemente na saúde mental.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Realizar uma revisão narrativa da literatura científica para entender a relação da dieta na alteração do microbioma no transtorno de humor.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Identificar a correlação entre os estímulos do eixo intestino-cerebral e transtorno de humor.
- Analisar aspectos da dieta na modificação da microbiota intestinal e comunicação intestino-cerebro;

### 3 JUSTIFICATIVA

A saúde mental, ao longo dos anos, não tem tido o mesmo destaque que outras áreas, nomeadamente, no que concerne à oncologia e às doenças cardiovasculares. Todavia, as perturbações psiquiátricas encontram-se entre as principais causas de incapacidade, ocupando, atualmente, o quinto lugar, a tendência progride no sentido de atingir a primeira posição.

O número de pessoas que sofrem com a mudança do comportamento, com sintomas de ansiedade e depressão, vem crescendo a cada dia, em todas as faixas etária. A depressão, por exemplo assume um lugar de destaque, representando cerca de 40% da totalidade dos casos de incapacidade, seguindo-se as perturbações da ansiedade (WHITEFORD *et al.*, 2014).

A escolha do tema foi motivada devido a hipótese de que os hábitos alimentares e estilo de vida influenciam diretamente na alteração do microbioma e alterações no humor. Essa ligação envolve o eixo intestino-cerebral, podendo alterar alterações na diversidade microbiana e podem contribuir para distúrbios inflamatórios crônicos. Neste sentido, investir nesta área de estudo é de grande avanço, dada a sua importância para a saúde pública e para a economia. Além disso fazer uma análise dos estudos auxilia esclarecer a base dos mecanismos das doenças psíquicas. Outrossim, conhecer novas terapêuticas, que favoreçam a prevenção e tratamento nas nas áreas de psiquiatria, gastroenterologia e nutrição.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

O conceito de Eixo-intestino-Cérebro (do inglês “GUT-BRAIN-AXIS, GBA) existe há mais de três décadas. As contribuições de muitas disciplinas científicas resultaram agora na aceitação de um sistema de sinalização multicomponente bidirecional entre o intestino e o cérebro (STILLING *et al.*, 2014). Motores gastrointestinais e componentes sensoriais enviam mensagens para o sistema nervoso central e resposta de retorno ao intestino é definição do eixo intestino-cérebro (SAULNIER, 2015).

O cérebro é o componente central do GBA e inclui conexões entre as áreas cerebrais como: o sistema límbico ou o eixo hipotálamo-hipófise e tronco cerebral. Entre outras funções o córtex límbico regula a olfação, integrando a fisiologia sensorial, bem como as funções motoras (MICHAEL *et al.*, 2014).

Há muito tempo que é reconhecido o papel que o Sistema Nervoso Central (SNC) exerce sobre o intestino, regulando funções gastrointestinais como, por exemplo, a motilidade, a secreção de mucina, produção hormonal e uma componente imunológica, que se revela na produção de citocinas pelas células do sistema imune sobre a mucosa intestinal. Todavia, só recentemente evidências mostram que o Sistema Nervoso Entérico (SNE) pode regular também o SNC (BERCI, *et al.*, 2015).

O SNE deriva da crista neural e possui cerca de 200 a 600 milhões de neurônios. Este representa a maior e mais complexa rede neuronal do sistema nervoso periférico e autonômico, que se organiza nos plexos de Auerbach e Meissner. O intestino, aliado à sua estrutura neuronal, à comunidade microbiana e aos seus metabólitos, possui a capacidade de modular o SNC (VICTORIA *et al.*, 2014).

São vários os neurotransmissores produzidos por espécies comensais como a serotonina, o GABA, as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina. Diferentes estudos revelam que as bactérias probióticas estão aptas a produzirem substâncias neuroativas (Quadro 1) as quais exercem influência sobre o eixo cérebro intestino (LYTE, 2015).

O GABA é o principal inibidor do neurotransmissor no cérebro onde a sinalização está bem ativada tendo função importante na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e humor, como pacientes deprimidos que diminuí os níveis de GABA no córtex occipital e pré-frontal (LUSCHER *et al.*, 2011). Modelos experimentais em ratos mostram um fenômeno semelhante à depressão evocado pelo estresse, há níveis reduzidos de GABA no córtex pré-frontal (SHALABY; KAMAL, 2009; MA *et al.*, 2016; BANASR *et al.*, 2017).

Quadro 1 Bactérias e a produção de neurotransmissores

<b>Gênero</b>	<b>Neurotransmissor</b>
Escherichia, Bacillus, Saccharomyces	Noradrenalina
Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus	Serotonina
Bacillus, Serratia	Dopamina
Lactobacillus	Acetilcolina

Fonte : Adaptada de Lyte *et al.* (2015).

As células enteroendócrinas encontradas ao longo do trato intestinal representam um maior produtor de hormônios e aminas biogênicas no corpo, observando uma função da histamina, serotonina e catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) (GREEN; BROWN, 2016).

A serotonina é determinante, pois a maior parte deste neurotransmissor encontra-se no sistema entérico, sendo sintetizado pelas células enterocromafins, (células de Kulchitsky) do trato gastrointestinal dos animais, A alteração da dieta induz a alteração ou diminuição de neurotransmissores causando um estresse alimentar (GUARNER, 2013). Sendo assim a ansiedade e depressão pode ser modulada mais eficientemente pela dieta do que pelos antidepressivos (O'MAHONY *et al.*, 2014).

Os neurotransmissores utilizados por diferentes bactérias intestinais tem funções importantes , exemplos dessas bactérias e funções respectivamente são: Lactobacillus sp e Bifidobacterium spp que podem produzir ácido aminobutírico (GABA); *Escherichia sp*, *Bacillus sp*. ou *Saccaromyces spp*. que sintetiza

noradrenalina; *Streptococcus sp.*, *Escherichia sp.* e *Enterococcus spp.* pode produzir serotonina; *Bacillus sp.* produz dopamina e *Lactobacillus sp.* que pode sintetizar acetilcolina (LYTE, 2014).

As alterações das funções fisiológicas e patológicas do indivíduo, é resultado das modificações nas vias de comunicação entre o intestino e o encéfalo, esses que são responsáveis por profundos efeitos (Quadro 2) no desenvolvimento e homeostase do SNC (LACH *et al.*, 2017).

Quadro 2 – Interação bidirecional entre a flora intestinal e o SNC.

<b>Influência do SNC no TGI</b>	<b>Comunicação Cérebro-intestino</b>	<b>Comunicação Intestino-Cérebro</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motilidade</li> <li>• Secreção de substâncias</li> <li>• Absorção de nutrientes</li> <li>• Equilíbrio da flora intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nervo vago</li> <li>• Sistema imunológico</li> <li>• Hormônios/Peptídeos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barreira hematoencefálica</li> <li>• Neurotransmissores</li> <li>• Resposta ao estresse</li> <li>• Ansiedade e depressão</li> <li>• Memória</li> <li>• Comportamento social</li> </ul>

Fonte: Adaptada da figura 1 (LACHA, 2017).

As interações entre cérebro e intestino são complexas e para entender é necessário compreender que comunicação neuronal é exercida através do sistema nervoso entérico e do nervo vago, e tem um papel fundamental nos sinais do encéfalo para o trato GI e vice-versa e que existem pelo menos 5 suportes de informação que sinalizam as respostas do intestino para o cérebro, que são moléculas derivadas da microbiota intestinal, por exemplo, lipopolissacarídeo e estimulantes imunológicos relacionados, metabólitos de triptofano e ácidos graxos de cadeia curta; Mediadores imunológicos, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias; Hormônios intestinais, por exemplo, peptídeos do tipo glucagon e peptídeo YY, neurônios aferentes vagais e neurônios aferentes espinhais (HOLZER *et al.*, 2017; FARZI *et al.*, 2018). Visto que essa interação é bidirecional existem também 4 portadores que fazem a comunicação reversa, ou seja, cérebro intestino, como os

neurônios eferentes parassimpáticos, neurônios eferentes simpáticos, fatores neuroendócrinos que envolvem a medula adrenal e fatores neuroendócrinos que envolvem o sistema nervoso e córtex adrenal (HOLZER *et al.*, 2017).

#### 4.2 INTERAÇÕES DA DIETA, MICROBIOMA E TRANSTORNOS DE HUMOR

Do viés da alimentação, o impacto da dieta sobre a microbiota entérica tem sido cada vez mais estudado. Uma vez que, têm surgido fortes evidências sobre a sua capacidade de induzir alterações de forma rápida na composição do microbioma (MAURICE *et al.*, 2014)

Verificou-se que, as fezes de bebês que são amamentados possuem 99% de bifidobactérias na sua microbiota, já os que se alimentam de leite de fórmula contém uma mais diversificada. O leite humano é rico em oligossacáridos que funcionam como prebióticos, estimulando a atividade e a viabilidade das bifidobactérias (FELICE *et al.*, 2015)

A composição das espécies de bifidobactérias que colonizam o intestino das crianças é diferente do adulto existindo predomínio de *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum* (GARRETT *et al.*, 2012).

Em ratos submetidos a separação maternal durante 3 horas diárias, demonstrou-se que *Bifidobacterium infantis* aliviou o comportamento do tipo depressivo, bem como atenuou citocinas pró-inflamatórias e regulou o metabolismo do triptofano e de outros neurotransmissores no SNC (DESBONNET *et al.*, 2010). Citocinas pró-inflamatórias também estão alteradas em um modelo de depressão induzida por infarto do miocárdio em ratos. Nestes animais, bactérias probióticas do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* reverteram o comportamento do tipo depressivo, reduziram a presença de citocinas pró-inflamatórias e restauraram a integridade da barreira do trato GI (ARSENEAULT *et al.*, 2012; GILBERT *et al.*, 2013).

Os Probióticos são organismos vivos com funções benéficas em nosso corpo. Eles podem manter uma integridade do revestimento intestinal, equilibrada ou pH do corpo; agir como antibiótico; regular imunidade e controle da inflamação diminuindo os níveis de lipossacarídeos (LPS); e aumentar o fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF). Por outro lado, bactérias probióticas bloqueiam a propagação e invasão de bactérias patogênicas que produzem antimicrobianos substâncias chamadas

bacteriocinas. Além disso, eles facilitam a absorção de alimentos e melhoram biodisponibilidade de alguns nutrientes, como as vitaminas A, C e K e o grupo B (LIU *et al.*, 2015) e as vitaminas são nutrientes essenciais envolvidos no desenvolvimento normal e funções do sistema nervoso central (OPIE *et al.*, 2017).

Um prebiótico é caracterizado como "um ingrediente fermentado seletivamente que resulta em mudanças específicas na composição e / ou atividade de microbiota gastrointestinal, conferindo benefícios sobre a saúde do hospedeiro " (GIBSON *et al.*, 2010).

Portanto, denota-se a sua influência sobre a microbiota, favorecendo uma comunidade microbiana mais saudável. Diferentes estudos demonstraram benefícios tanto em animais quanto em humanos, incluindo: diminuir a inflamação nos distúrbios inflamatórios intestinais, impedir a presença de compostos inflamatórios no cérebro (LIU *et al.*, 2015; SAULNIER *et al.*, 2013);

O padrão alimentar é crucial para o estabelecimento das espécies comensais dominantes. Alterações na dieta podem condicionar mudanças significativas na comunidade entérica, nomeadamente, a alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras essas carências nutricionais conduz a uma disbiose intestinal e tem sido associado ao estresse e depressão. Especificamente, doces e fast-food são consumidos com mais frequência em indivíduos estressados e deprimidos (IRALA *et al.*, 2012). Segundo Miki *et al.* (2015), mostraram que uma ingestão de fibra alimentar derivada de frutas e vegetais, solúvel ou insolúvel é relatada como benéfica à sintomas de depressão.

As alterações parecem ser importantes para determinar a existência de um padrão alimentar anti ou pró-inflamatório para o intestino. Assim, a diminuição das espécies de bactérias importantes para a proteção da barreira intestinal, como as bifidobactérias, que são estimuladas em dietas com fibras, propicia um estado facilitador de doença (DINAN *et al.*, 2014).

Diferentes estudos identificam correlações entre determinadas patologias como as doenças inflamatórias intestinais e disbiose. Assim como as alterações na microbiota do hospedeiro como a diminuição ou aumento das bactérias (Quadro 3) que podem proteger a microbiota intestinal ou aumentar os fatores inflamatórios.

Quadro 3 – Alterações na dieta e consequências disbiose.

Dieta	Alterações *	Efeitos
Gordura	<i>Bifidobacteria spp.</i> ↓	A diminuição dessa bactéria diminui o fator protetor e a produção de GABA que atua como neurotransmissor na atividade e regulação cerebral (DINAN <i>et al.</i> , 2014).
Gorduras e Açúcares simples	<i>Clostridium innocuum</i> , <i>Enterococcus spp.</i> e <i>Catenibacterium mitsuokai</i> ↑	A produção de toxinas pelo <i>Clostridium spp.</i> e <i>Catenibacterium mitsuokai</i> contribuirá para a sintomatologia expressa da disbiose intestinal (SANTACRUT <i>et al.</i> , 2013).
Açúcares complexos	<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Mycobacterium avium</i> ↓ <i>B. longum</i> e <i>B. breve</i> ↑	Diets ricas em carboidratos complexos mostram espécies menos patogênicas, como <i>Mycobacterium avium</i> subespécie paratuberculose e <i>Enterobacteriaceae</i> . (WEI <i>et al.</i> , 2012).
Vegetariana	<i>E. coli</i> ↓	O vegetarianismo altera a microbiota intestinal em seres humanos porque a alta quantidades de fibra resultam em aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta por micróbios que diminuem a pH intestinal. Isso evita o crescimento de bactérias potencialmente patogênicas, como <i>E. coli</i> e outras membros de <i>Enterobacteriaceae</i> (ZIMMER <i>et al.</i> , 2012).

\*- ↓ : Diminuição / ↑ : Aumento

Fonte: Adaptada de Brown (2012).

Estudos de investigação básica revelaram que o estado inflamatório crônico ao nível GI leva à ativação de determinadas áreas cerebrais, as quais se encontram associadas com a saúde mental, como o hipotálamo e a amígdala (LIU *et al.*, 2015).

Um modelo de infecção intestinal in vivo em ratos, que procurava estudar o papel inflamatório nas doenças intestinais, demonstrou que a infecção induzida por

*Citrobacter rodentium* levou a alterações comportamentais, mais concretamente, a um estado conotado por ansiedade (LIU *et al.*, 2015; SAULNIER *et al.*, 2013).

O risco de desenvolvimento no transtorno de humor como depressão e ansiedade, está associado a dietas com alto potencial inflamatório, ou seja, denso em energia, alimentos ricos em gordura e açúcar, grãos refinados e álcool (AKBARALY *et al.*, 2016).

Portanto, elucidar e entender os mecanismos de comunicação do eixo intestino-cérebro, é importante para desenvolver estratégias terapêuticas específicas para doenças do SNC. Principalmente no que se refere ao impacto da microbiota intestinal sobre as condições relacionadas aos transtornos de humor como: ansiedade e depressão. Assim como entender os mecanismos implícitos de tais patologias podem auxiliar os nutricionistas a aturem na atenção básica, objetivando a utilização da dieta com caráter preventivo para reduzir a prevalência das patologias em questão.

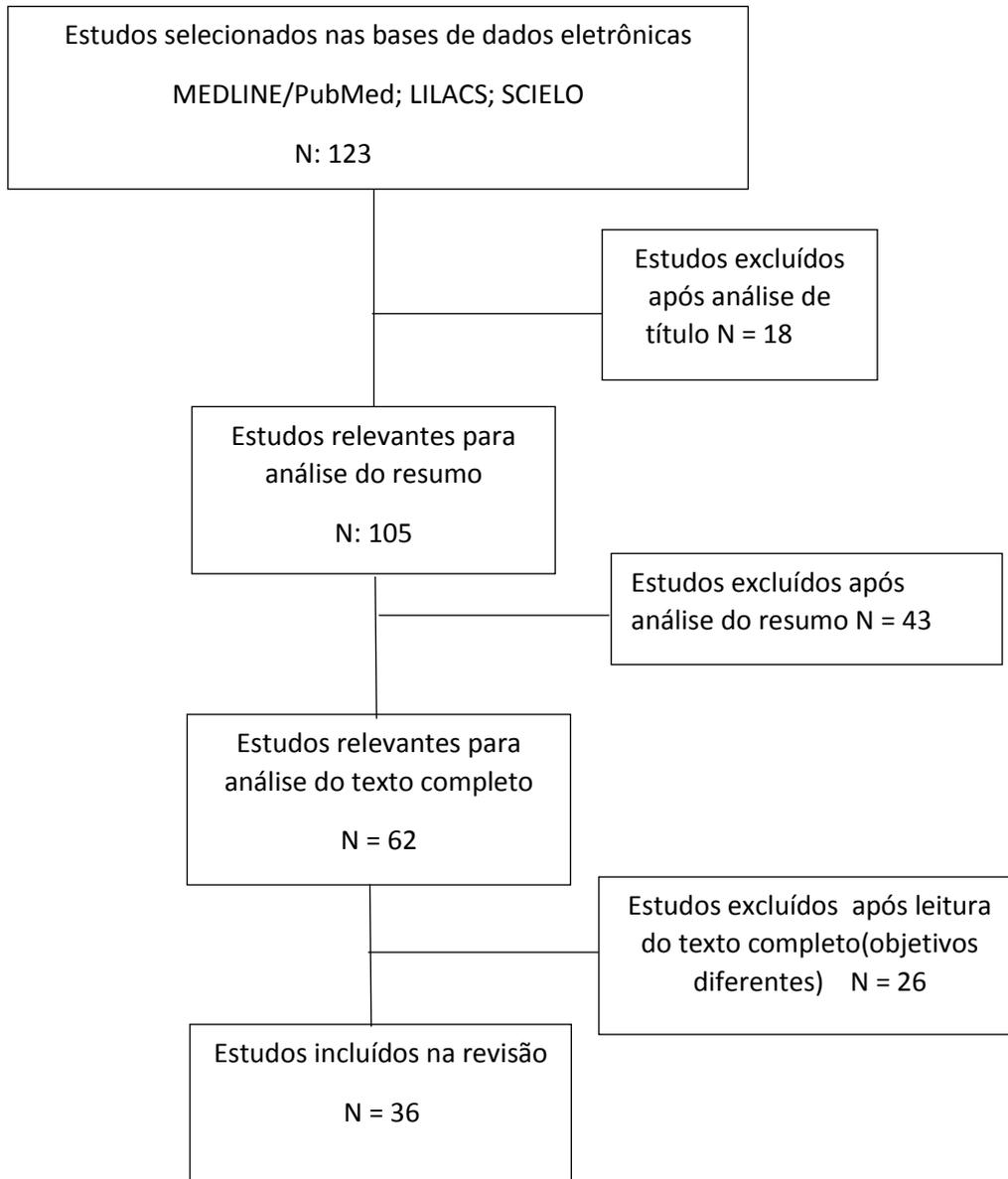
## 5 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu na elaboração de uma revisão bibliográfica narrativa. Com o intuito de identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas consideradas relevantes, para dar suporte teórico-prático para a classificação e análise da pesquisa.

Foi realizada a busca de artigos nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar, utilizou-se os seguintes termos retirados dos Descritores: “dieta, microbioma e ansiedade e depressão / diet, Microbiome and Anxiety and depression”, “Dieta, Microbioma AND cérebro/Diet, Microbioma AND brain”, “Dieta, Microbioma, cérebro E distúrbios/ Diet, Microbioma, brain AND disorders”, e suas combinações.

O processo de seleção dos estudos (Figura 2) consistiu: 1) identificação dos artigos repetidos; 2) análise do título; 3) análise do resumo; 4) leitura integral do artigo considerando a metodologia aplicada. Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos na presente revisão: 1) estudos de revisão/originais/experimentais/intervenção, 2) idiomas Português/Inglês, 3) que analisaram a relação da dieta, intestino e cérebro na mudança de comportamento e transtorno de humor 5) que incluam indivíduos do sexo masculino e/ou feminino, 5) livros e estudos realizados no período de 2000 a 2019. Serão excluídos: 1) estudos com indivíduos em uso de medicamentos;

Figura 2 - Organograma de seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura



Fonte: BARROS, T. F., 2019.

Nota: Elaborado pela autora com base na metodologia utilizada.

### Desenho Do Estudo

O método adotado para execução deste trabalho foi a pesquisa de revisão sistemática da literatura, por viabilizar o estudo padronizado da literatura sobre o tema escolhido.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após seguir o protocolo do desenho do estudo, trabalhos foram incluídos nesta revisão. Os estudos encontrados foram publicados de 2009 a 2019 e realizados em diferentes regiões do mundo. Busca-se a relação da dieta na modulação da microbiota intestinal, em ênfase ao uso de probióticos nas dietas na modulação de transtornos de humor.

Muitos pacientes relatam distúrbios no domínio emocional, sendo o mais frequente a ansiedade, vem sendo estudado cada vez mais a relação entre uma microbiota em estado “Normal” e uma “Alterada” ou seja, sem colonização de microrganismos que são necessários para homeostase intestinal, junto a essa vertente, o uso de probióticos e prebióticos vem sendo bastante estudado no âmbito de tratamento de depressão e ansiedade (LIU *et al*, 2015).

Os probióticos podem atuar quer através dos seus constituintes, nomeadamente: DNA, peptidoglicano, lipopolissacarídeo e flagelina, como também através dos seus metabólitos (Quadro 4). Os efeitos benéficos dos probióticos devem-se à sua capacidade de influenciar a microflora intestinal residente e à sua habilidade de gerar produtos com propriedades bioativas, como por exemplo, peptídeos e ácidos graxos de cadeia curta. A estes metabólitos microbianos foram reconhecidas propriedades neuroativas, principalmente ao ácido butírico, propiónico e acético. São vários os neurotransmissores produzidos por espécies comensais como a serotonina, GABA, catecolaminas, acetilcolina e a histamina (SHANGQING *et al*, 2018). Além disso, muitos estudos documentam a capacidade dos probióticos, prebióticos, simbióticos e outras dietas (Quadro 5) para normalizar uma doença microbiota associada a distúrbios psicológicos (GUARNER, 2013).

Quadro 4 – Relação entre uso de probióticos na alimentação e efeitos sobre a mudança de humor.

<b>Autor</b>	<b>Microrganismo relacionado</b>	<b>n/sexo /espécie</b>	<b>Grupos/ Intervenção</b>	<b>Duração/ Ferramenta</b>	<b>Resultados</b>
Rao <i>et al.</i> , 2009	Lactobacillus casei Shirota (LcS)	N: 39 Sexo: Masculino/ Feminino	24 X 10 <sup>9</sup> ufc / dia	2 meses / BDI	Escores de ansiedade reduzidos em pacientes com doença crônica síndrome de fadiga Causou aumento significativo de Bifidobacteria spp fecal
Benton <i>et al.</i> , 2009	Lactobacillus casei Shirota (LcS)	N: 124 Membros saudáveis Sexo: Masculino/ Feminino	Bebida láctea 65 ml dia – contendo 6.5 X 10 <sup>9</sup> ufc	Durante um período de três semanas / POMPS	Humor melhorado em indivíduos com humor baixo antes de tomar o probiótico. Causou aumento significativo Bifidobacteria spp fecal
Savignac <i>et al.</i> , 2015	Probióticos frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS).	Ratos – Não identificou quantidade	N/A	5 semanas/ STAI	Melhora nos efeitos relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão

Pinto-Sanchez MI, <i>et al.</i> , 2017	Bifidobacterium longum(BL)	doubleblind, placebo-controlled N=44; CON=22 TRT=22	Bifidobacterium longum NCC3001 (1 × 10 <sup>10</sup> ufc / dia	6 semanas / HADS, STAI	Depressão reduzida, mas não ansiedade
Slykerman RF <i>et al.</i> , 2017.	Lactobacillus rhamnosus HN001	Mulheres grávidas através de partum Randomizado, duplo cego, controlado por placebo N = 380 CON = 187 TRT = 193	Lactobacillus rhamnosus HN001 (1 × 10 <sup>9</sup> ufc / dia	15 semanas gestação + 6 meses após partum / EPDS, STAI	Pós-parto inferior depressão e ansiedade pontuações em comparação com ao controle

Fonte: BARROS, T. F., 2019.

Nota: Elaborado pela autora com base na metodologia utilizada.

Quadro 5 - Bactérias intestinais e os seus metabolitos

<b>Metabolitos</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Funções biológicas</b>
Ácidos graxos de cadeia curta: acetato, propionato, butirato, isobutirato, 2-metilpropionato	<i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Coprococcus</i>	Essas bactérias baixam o pH, impedindo o crescimento de agentes patogênicos; Estimulam a absorção de água e sódio; Participam na síntese de colesterol (NICHOLSON <i>et al.</i> , 2008).
Vitaminas: K, B12, folato, biotina, tiamina, riboflavina, piridoxina	<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>E. coli</i>	Conseguem fornecer endogenamente fontes complementares de vitaminas, nas quais auxiliam a função imune e tem efeitos epigenéticos na proliferação celular (KOENIG <i>et al.</i> , 2011).
Lípidos: ácidos graxos conjugados, colesterol, esfingomielina, fosfatidicolina, acilglicerol	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i>	<i>Roseburia</i> , <i>Citrobacter</i> ,
		Ativam o eixo intestino-cérebro-fígado para regular a homeostase da glicose, influencia a permeabilidade da parede intestinal, os ácidos graxos conjugados melhoram a hiperinsulinemia e fortalece o sistema imune (SERINO <i>et al.</i> , 2011).

Fonte: Adaptada de Holmes *et al.* (2012).

Os resultados sugerem que o processo de colonização microbiana inicia mecanismos de sinalização que afetam os circuitos neuronais envolvidos no controle motor e no comportamento da ansiedade.

Muitos indivíduos que relatam distúrbios no domínio emocional, sendo o mais frequente a ansiedade, nos distúrbios somáticos funcionais apresentam alterações na microbiota intestinal. Estudos emergentes sugeriram que bactérias intestinais patogênicas e não patogênicas podem influenciar os sintomas relacionados ao humor e até o comportamento de animais e seres humanos (LUNA; FOSTER, 2015).

No estudo de Rao *et al.* (2014) defendem a implantação de cepas de *Lactobacillus* na dieta, visto que melhoram os sintomas depressivos em adultos, Nesse estudo foi encontrado um aumento significativo de *Bifidobacteria* naqueles que tomaram a *Lactobacillus casei cepa Shirota* (LcS), o qual houve uma diminuição significativa nos sintomas de ansiedade entre aqueles que tomaram o probiótico vs controles. Esses resultados dão mais suporte à presença de uma interface intestino-cérebro, que pode ser mediada por micróbios que residem ou passam pelo trato intestinal.

O humor e a cognição foram verificados também com o uso de *Lactobacillus casei cepa Shirota* (LcS), com evidências de que a microbiota relativamente normal tinha maior probabilidade de exibir comorbidades de depressão (BENTON *et al.*, 2009).

Os indivíduos que sofrem de ansiedade e depressão mostrou melhora desses sintomas após o consumo de *Lactobacillus* (LcS) e teve aumento *Bifidobacteria spp* fecal (BENTON *et al.*, 2009).

Segundo um estudo A influência das bactérias na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro e sugerem que certos organismos podem ser úteis adjuvantes terapêuticos em distúrbios relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão (SAVIGNAC *et al.*, 2014).

O tratamento crônico com Probióticos frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS) que são fibras solúveis, que resultam na proliferação de *Lactobacilos* e *Bifidobactérias* no intestino, reduziu a corticosterona induzida pelo estresse e o comportamento relacionado à ansiedade e depressão (SAVIGNAC *et al.*, 2014).

Verificou-se na pesquisa Savignac *et al.* (2014) com ratos, que a administração de antimicrobianos alterou a microbiota intestinal e o comportamento dos animais. Constatou-se que houve variação dos níveis do Fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo. O BDNF é uma proteína endógena responsável por regular a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica do sistema nervoso periférico e central (LISETE, 2008). As alterações identificadas nos seus níveis de expressão foram associadas pelo estudo a doenças psiquiátricas e neurológicas, depressão e a dor crônica (SAVIGNAC *et al.*, 2014).

A análise do estudo de Sanchez *et al.* (2017) mostrou que o *Bifidobacterium longum* (BL) teve as respostas de sentimento negativo diminuído em relação ao grupo placebo em várias áreas do cérebro, como as regiões frontal e límbicas, os escores de depressão foram reduzidos nos pacientes que receberam BL.

Collins, Surette e Bercik (2012) falam que a função dinâmica que a microbiota exerce no eixo cérebro-intestino parece ser mediado tanto por mecanismos diretos e indiretos imunes e não imunes, disbiose microbiana está associada a alterações gastrointestinais ou metabólicas, no estudo identificaram que as interações entre os microrganismos intestinais e o hospedeiro podem desregular funções neuroimunes, exercendo assim um forte impacto no comportamento, propondo deste modo, a designação eixo microbiota-intestino-cérebro.

Em um estudo com gestantes de Slykerman *et al.* (2017) foi analisado que as mulheres que receberam HN001 tiveram níveis de depressão e ansiedade significativamente menores no período pós-parto mostrando que esse probiótico pode ser útil para a prevenção de sintomas de depressão e ansiedade pós-parto.

Nessa área de estudo da microbiota intestinal e da sua modulação é de extrema importância aprofundar o conhecimento sobre o impacto dos antibióticos na microbiota intestinal.

Estudar os efeitos da interação intestino-cérebro nos transtornos de humor como depressão e ansiedade, para compreensão, de modo que existem alternativas de amenizar esses eventos através de uma alimentação que favoreça a presença de fatores protetores da microbiota, associado ao uso de probióticos, sendo relevante explorar outras espécies de probióticos que possam ser úteis à psiquiatria, nutrição e a outras áreas clínicas, visto que uma intervenção multidisciplinar auxiliará na melhora da condição de saúde.

## 7 CONCLUSÃO

A literatura nos últimos 10 anos mostra evidências da modulação intestinal por meio da dieta ingerida e como essa modulação tem efeito positivo no SNC, tanto em estudos com ratos e humanos. As evidências científicas exposta no presente trabalho denota que os probióticos são seguros e que podem ser moduladores do SNC, principalmente influenciando positivamente o humor. Assim, possuem propriedades antidepressivas e ansiolíticas, principalmente os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Portanto, é importante que mais estudos sejam realizados na área nutricional, visto que através da alimentação pode-se prevenir alterações de humor.

## REFERÊNCIAS

- AKBARALY, T. N. *et al.* Dietary inflammatory index and recurrence of depressive symptoms: results from the whitehall II study. **Clin Psychol Sci.**, United States, v. 4, n. 6, p. 1125-1134, 2016.
- ARSENEAULT-BRÉARD, J. *et al.* Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces postmyocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. **Br. J. Nutr.**, Cambridge, New York, V. 107, n. 12, p. 1793-9, 2012.
- BENGMARK, S. Gut microbiota, immune development and function. **Pharmacol. Res.**, London ; San Diego, v.69, n.1, p.97-113, 2013.
- BENTON, D.; WILLIAMS, C.; BROWN, A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. **Eur J Clin Nutr.**, London, v. 61, n. 3, p. 61-355, 2009.
- BERG, A. M.; KELLY, C. P.; FARRAYE, F. A. *Clostridium difficile* infection in the inflammatory bowel disease patient. **Inflamm. Bowel Dis.**, New York, NY, v.19, n.1, p.194-204, 2013.
- BROWN, K. *et al.* Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. **Nutrients.**, Basel, Switzerland, v.4, n.8, p.1095-1119, 2012.
- COLLINS, S. M.; BERCIK, P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 136, n.6, p.2003-2014, 2009.
- COLLINS, S. M.; SURETTE, M.; BERCIK, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. **Nat. Rev. Microbiol.**, Philadelphia-PA, v. 10, n. 11, p. 735–742, 2012.
- CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. **Nat Rev Neurosci.**, London v. 13, p. 701–712, 2009.
- DASH, S. *et al.* The Gut Microbiome and Diet in Psychiatry: Focus on Depression. **Current Opinion in Psychiatry**, Philadelphia, PA, USA., v.28 n.1, p.1-6, 2015.
- DAVID, L. A. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature.**, London, v.505, p.559–563, 2014.
- DESBONNET, L., *et al.* Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. **Neuroscience.**, Oxford, Elmsford, N. Y., v. 170, n.4, p.1179-88, 2010.

- DIAMOND, B. *et al.* It takes guts to grow a brain: increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. **Bioessays.**, Cambridge, UK., v.33, n.8, p.588-591, 2011.
- FALLANI, M. *et al.* Intestinal microbiota of 6-week-old infants across europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, Philadelphia, v. 51, n. 1, p. 77-84, 2010.
- FOSTER, J. A.; RINAMAN, L.; CRYAN, J. F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. **Neurobiology of Stress**, London, v.131, p.2-13, 2017.
- FU I, Lee; CURATOLO, Eliana; FRIEDRICH, Sonia. Transtornos afetivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 22, n. 2, p. 24-27, 2005.
- GESCH, C. B. *et al.* Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. **British Journal of Psychiatry**, London, v.181, p.22-28, 2009.
- GILBERT, K. *et al.* Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. **Br. J. Nutr.**, Cambridge, New York, v.109, n.1, p.50-56, 2013.
- HAAS, L. **Fator neurotrófico derivado do cérebro na síndrome da fibromyalgia.** 2008. 58 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- HAGNELL, O. *et al.* Are we entering an age of melancholy? Depressive illness in a prospective epidemiological study over 25 years: The Lundby Study, Sweden. **Psychological Medicine**, London, v. 12, n. 2, p. 279–289, 2016.
- KOENIG, J. E. *et al.* Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome, **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, DC, v.108, n.1, p.4578-4585, 2011.
- LAI, J. S. *et al.* A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, MD., v.99, n.1, p.181-197, 2014.
- LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. “I Am i and My Bacterial Circumstances”: Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. **Front Psychiatry**, Switzerland, v.8, p. 153, 2017.
- LIU, X.; CAO, S.; ZHANG, X. Modulation of Gut Microbiota–Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **J Agric Food Chem**, Washington, v.63, n.36, p. 7885-7895, 2015.

LUNA, R. A.; FOSTER, J. A. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. **Curr Opin Biotechnol**, London, v. 32, p. 35-41, 2015.

MIKI, T. *et al.* Dietary fiber intake and depressive symptoms in Japanese employees: The furukawa nutrition and health study. **Nutrition**, Burbank, Calif, v.32, n.5, p. 584-589, 2016.

NICHOLSON, J. K. *et al.* Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**, London, V.336 n.6086, p.1262-1267, 2012.

O'MAHONY, S. M. *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural Brain Research**, Netherlands, v.277, p.32-48, 2014.

OPIE, R. S. *et al.* A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. **Nutr. Neurosci.**, Amsterdam, v.21, n.7, p.487-501, 2017.

PINTO-SANCHEZ, M. I. *et al.* Probiotic bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.153, n.2, p.448-459.e8, 2017.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R. Development of functional ingredients for gut health. **Trends Food Sci. Technol.**, Amsterdam, v. 13, p. 3-11, 2002.

RAO, A. V. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. **Gut Pathog**, London, v.1, n.1, p.6, 2009.

RAVEL, J. *et al.* Human microbiome science: vision for the future. **Microbiome**, London, n. 2, p. 16, 2014.

RIDAURA, V.; BELKAID, Y. Gut microbiota: the link to your second brain. **Cell**, Cambridge, Ma., v.161, n.2, p.193-194, 2015.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A. *et al.* Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. **Public. Health Nutr.**, Wallingford, Oxon, UK., v.15, n.3, p.424-32, 2012.

SANTACRUZ, A. *et al.* Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. **Obesity (Silver Spring)**, United States, v.17, n.10, p.1906-1915, 2009.

SAULNIER, D. M. *et al.* The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. **Gut Microbes**, Austin, v.4, n.1, p.17-27, 2014.

SAVIGNAC, H. M. *et al.* Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. **Neurochem Int**, Oxford, v.63, n. 8, p. 756-764, 2013.

SERINO, M. *et al.* Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. **Gut**, London, v. 61, n. 4, p. 543-53, 2011.

SHERMAN, M. P. *et al.* O sistema imunológico e a dieta influenciam o eixo cerebral neonatal. **Pesquisa em Pediatria**, 10 out. 2014.

STILLING, R. M.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis. **Genes Brain Behav.**, London, v. 13, n. 1, p. 69-86, 2014.

TAYLOR, A. M.; HOLSCHER, H. D. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. **Nutr. Neurosci.**, London, v. 9, p.1-14, 2018.

ZIMMER, J., Lange, B., Frick, J. *et al.* A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. **Eur J Clin Nutr**, London-UK, v. 66, p. 53–60, 2012.