

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Viviane Nascimento da Silva**

**A RELAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO NA  
BIOSSÍNTESE DA SEROTONINA E DEPRESSÃO: UMA BREVE  
REVISÃO.**

**São Paulo**

**2019**

**Viviane Nascimento da Silva**

**A RELAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO NA  
BIOSSÍNTESE DA SEROTONINA E DEPRESSÃO: UMA BREVE  
REVISÃO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de Biomedicina do Centro  
Universitário São Camilo, orientado pela Profa.  
Dra. Roberta de Medeiros, como requisito  
parcial para obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

**São Paulo**

**2019**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Silva, Viviane Nascimento da

A relação do eixo microbiota intestinal – cérebro na biossíntese da serotonina e depressão: uma breve revisão / Viviane Nascimento da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.  
37 p.

Orientação de Roberta de Medeiros.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Depressão 2. Microbioma gastrointestinal 3. Microbiota 4. Serotonina I. Medeiros, Roberta de II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.33

**Viviane Nascimento da Silva**

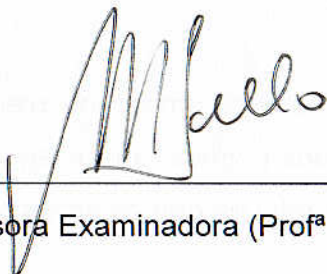
**A RELAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-CÉREBRO NA  
BIOSSÍNTESE DA SEROTONINA E DEPRESSÃO: UMA BREVE  
REVISÃO.**

São Paulo, 20 de maio de 2019



---

Professora Orientadora (Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Roberta de Medeiros)



---

Professora Examinadora (Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Anete Lallo)

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus e ao Universo por me proporcionarem tantas oportunidades enriquecedoras, entre elas, a oportunidade de concluir minha primeira graduação.

Agradeço também a minha orientadora, Professora Dra. Roberta de Medeiros, pelo auxílio e orientação que foram de suma importância para a conclusão deste trabalho.

À minha irmã Mariane, minha mãe Salete e meu "paidrasto" Sérgio, por não medirem esforços para me apoiar em tudo sempre, em todos os sentidos possíveis com um enorme amor e muito carinho. Sem vocês eu não chegaria até aqui. Amo vocês.

Às minhas amigas e futuras biomédicas, Débora, Maria Lara, Neydiana e Andreza, que se fizeram presente nos principais e mais importantes momentos desde o meu retorno à graduação. Obrigada por compartilharem as angústias, as noites não dormidas e o mesmo sonho profissional. Vocês tornaram tudo mais leve.

Aos meus irmãos de coração, Verônica, Débora, Vivian, Gustavo e Natália, por todas as palavras de apoio, incentivo e por dividirem essa e tantas outras caminhadas. Vocês me inspiram.

Ao Franz Meier, Fabi Cardoso e toda a família Plenitude, que me auxiliaram com suporte emocional e com o empurrãozinho que faltou no final do processo. Vocês foram e são muito importantes.

À Shirlei Freire por me fazer acreditar que tudo é possível. Você foi minha borboleta azul.

Ao Ricardo Palmero, por ter me apresentado o primeiro artigo sobre microbiota intestinal. Um simples gesto de compartilhar algumas folhas que se tornariam rascunho me abriu um enorme campo de interesse e oportunidades.

A todos vocês, o meu MUITO OBRIGADA!

1.º - A alimentação é o primeiro fator na prevenção de doenças e na recuperação da saúde. É importante escolher alimentos saudáveis e evitar aqueles que são prejudiciais à saúde.

2.º - A ingestão de alimentos deve ser regular e adequada às necessidades do organismo. É importante não pular refeições e não comer em excesso.

3.º - A ingestão de líquidos é fundamental para a hidratação do organismo. É importante beber água regularmente e evitar bebidas açucaradas e álcool.

4.º - A ingestão de fibras é importante para a saúde do sistema digestivo. É importante consumir alimentos ricos em fibras, como frutas, verduras e grãos integrais.

5.º - A ingestão de proteínas é importante para a manutenção da massa muscular e a saúde dos órgãos. É importante consumir fontes saudáveis de proteínas, como carnes magras, peixes e leguminosas.

6.º - A ingestão de gorduras saudáveis é importante para a saúde do coração e do sistema nervoso. É importante consumir fontes saudáveis de gorduras, como azeite de oliva e abacates.

7.º - A ingestão de vitaminas e minerais é importante para a saúde geral do organismo. É importante consumir uma variedade de alimentos para garantir a ingestão adequada desses nutrientes.

8.º - A ingestão de alimentos frescos e naturais é importante para a saúde. É importante evitar alimentos ultraprocessados e ricos em açúcar e sal.

9.º - A ingestão de alimentos locais e sazonais é importante para a saúde e o meio ambiente. É importante consumir alimentos produzidos localmente e durante a estação.

10.º - A ingestão de alimentos orgânicos é importante para a saúde. É importante consumir alimentos produzidos sem o uso de pesticidas e outros produtos químicos.

*"Que seu alimento seja seu remédio."*

*- Hipócrates*

## RESUMO

SILVA, Viviane Nascimento da. **A relação do eixo microbiota intestinal-cérebro na biossíntese da serotonina e depressão: uma breve revisão.** 2019. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

As doenças mais frequentes do trato gastrointestinal são aquelas relacionadas a hábitos alimentares não saudáveis e também aquelas associadas a fatores emocionais ou psicológicos, como a depressão. A depressão, relacionada com alteração na neurotransmissão serotoninérgica, é considerada a condição mental de maior prevalência no mundo atual e se estima que em 2020 será a segunda causa global de incapacidade. Doenças emocionais como a depressão, ansiedade e estresse alteram o ambiente intestinal, influenciando no crescimento das bactérias do intestino podendo levar à disbiose intestinal. Assim sendo, manter o equilíbrio entre as bactérias da microbiota intestinal é de suma importância para a homeostase, uma vez que as bactérias intestinais são capazes de produzir neurotransmissores e neuromoduladores, como por exemplo serotonina, e modular a função e atividade cerebral influenciando no comportamento do hospedeiro. A partir deste cenário, o objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar a microbiota intestinal, bem como sua relação com a produção de serotonina no trato gastrointestinal, e sua influência na depressão. Foi realizada a busca de artigos sobre o tema nas principais bases de dados e revistas eletrônicas. As informações presentes na literatura foram interpretadas, relacionadas e sintetizadas no texto de forma descritiva e integrativa para maior compreensão e aproveitamento dos dados. É visto que a comunicação entre o sistema nervoso central e microbiota intestinal ocorre principalmente por três vias: via neural, especialmente pelo nervo vago, via endócrina, por meio do eixo HPA, e via metabólica com os ácidos graxos de cadeia curta e metabolismo do triptofano/serotonina. A absoluta maioria da serotonina é produzida no trato gastrointestinal pelas células enteroendócrinas. Essas células são morfológicamente maiores em camundongos *germ-free* em comparação com camundongos controles, sugerindo que as bactérias da microbiota intestinal podem impactar no desenvolvimento e/ou função de células produtoras de serotonina e consequentemente influenciar na depressão. Sabendo disso, a composição da microbiota intestinal, pode ser uma importante ferramenta para a identificação de comportamentos e ações bem como para biossíntese de neurotransmissores responsáveis pelo bem-estar e alegria, como a serotonina.

**Palavras-chave:** Depressão; Microbioma gastrointestinal; Microbiota; Serotonina.

## **ABSTRACT**

SILVA, Viviane Nascimento da. **The link between gut microbiota-brain axis in serotonin biosynthesis and depression: a brief review**. 2019. 38 f. Completion of course work (Bachelor of Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

The most frequent diseases of the gastrointestinal tract are those related to unhealthy eating habits and also those associated with emotional or psychological factors, such as depression. Depression, related to alteration in serotonergic neurotransmission, is considered the most prevalent mental condition in the today's world and it is estimated that by 2020 it will be the second leading cause of disability. Emotional diseases such as depression, anxiety and stress alter the intestinal environment influencing the growth of intestinal bacteria and can lead to intestinal dysbiosis. Therefore, maintaining the balance between the bacteria of the intestinal microbiota is of paramount importance for homeostasis, since intestinal bacteria are capable to producing neurotransmitters and neuromodulators, such as serotonin, and modulate brain function and activity influencing the behavior of the host. From this scenario, the objective of this review is to present the intestinal microbiota, as well as its relation with serotonin production in the gastrointestinal tract, and its influence on depression. We searched for articles on the main databases and electronic journals. The information present in the literature has been interpreted, related and synthesized in the text in a descriptive and integrative way for a better understanding of the data. It is seen that the communication between the central nervous system and intestinal microbiota occurs mainly through three pathways: neural pathway, especially the vagus nerve, endocrine pathway, via the HPA axis, and metabolic pathway with short chain fatty acids and tryptophan metabolism / serotonin. The absolute majority of serotonin is produced in the gastrointestinal tract by enteroendocrine cells. These cells are morphologically larger in germ-free mice compared to control mice, suggesting that intestinal microbiota may impact on the development and / or function of serotonin-producing cells and consequently influence depression. Knowing this, the composition of the intestinal microbiota can be an important tool for the identification of behaviors and actions as well as for the biosynthesis of neurotransmitters responsible for well-being and joy, such as serotonin.

**Keywords:** Depression; Gastrointestinal Microbioma; Microbiota; Serotonin.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| 5-HIAA | Ácido 5-hidroxiindolacético          |
| 5-HT   | 5 hidroxitriptamina                  |
| 5-HTP  | 5-hidroxitriptofano                  |
| a.C.   | Antes de Cristo                      |
| Da     | Daltons (unidade de medida de massa) |
| DNA    | Ácido desoxirribonucleico            |
| GABA   | Ácido gama-aminobutírico             |
| HPA    | Hipotálamo-pituitária-adrenal        |
| LPS    | Lipopolissacarídeos                  |
| MAO    | Monoamina oxidase                    |
| PCR    | Reação em cadeia da polimerase       |
| pH     | Potencial Hidrogeniônico             |
| RNA    | Ácido ribonucleico                   |
| rRNA   | Ácido ribonucleico ribossomal        |
| SNC    | Sistema Nervoso Central              |
| SNE    | Sistema Nervoso Entérico             |
| TGI    | Trato gastrointestinal               |
| Tph    | Triptofano hidroxilase               |
| Tph1   | Triptofano hidroxilase 1             |
| Tph2   | Triptofano hidroxilase 2             |
| UFC    | Unidade formadora de colônias        |
| ZO-1   | Zônula ocludens-1                    |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 10 |
| <b>2 OBJETIVO</b> .....  | 15 |
| <b>3 METODOLOGIA</b> .....   | 16 |
| <b>4 DESENVOLVIMENTO</b> .....   | 17 |
| 4.1 Microbiota intestinal.....   | 17 |
| 4.2 Comunicação entre sistema nervoso central, sistema nervoso entérico e microbiota intestinal ( <i>brain-gut-microbiota axis</i> ) ..... | 21 |
| 4.3 Sistema nervoso enterico e a microbiota intestinal.....  | 24 |
| 4.4 Serotonina e microbiota intestinal.....  | 26 |
| 4.5 Depressão e microbiota intestinal.....   | 28 |
| 4.6 Pperspectivas para o futuro.....   | 29 |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....  | 31 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 32 |

## 1 INTRODUÇÃO

Na busca por uma melhor qualidade de vida, os seres humanos empenham-se cada vez mais em compreender a causa primária das doenças. Desde os tempos mais antigos, a interação equilibrada entre o ambiente externo e o interno do corpo humano é considerada necessária à manutenção da vida e da saúde (NAVES; FERNANDES; NASCIMENTO, 2017).

O início deste conceito se dá com a medicina Ayurvédica que, curiosamente, contém os registros mais antigos referentes à interação entre alimento-corpo-emoção, e também com a medicina Chinesa, que documenta a importância do equilíbrio dos elementos naturais externos e internos. Ambas teorias são consideradas precursoras dos conceitos definidos por Hipócrates (460-377 a.C.), pai da medicina, em que se acreditava que as doenças eram causadas pelo desequilíbrio dos fluidos ou humores internos. Hipócrates também afirmava que todas as doenças iniciam no intestino (PANDURO et al, 2017).

Desde então, a medicina evoluiu muito e atualmente, graças ao advento da biologia molecular, já é possível afirmar que o ambiente em que estamos inseridos, bem como as emoções, influenciam diretamente a fisiologia humana (NAVES; FERNANDES; NASCIMENTO, 2017).

A interação natural entre o ambiente e o interior do corpo humano, se dá principalmente pelo trato gastrointestinal (TGI) (PANDURO et al, 2017). Portanto, doenças do TGI, podem interferir negativamente prejudicando essa interação. Segundo Pratt e Brody (2014), as doenças mais frequentes do TGI são aquelas relacionadas a hábitos alimentares não saudáveis e também aquelas associadas à fatores emocionais ou psicológicos, como a depressão.

A depressão é uma doença de origem multifatorial que exerce forte impacto na rotina dos indivíduos e envolve inúmeros aspectos biológicos, psicológicos e sociais (NOBREGA et al., 2015). É considerada a condição mental de maior prevalência no mundo e estima-se que em 2020 será a segunda causa global de incapacidade (GONZÁLEZ et al., 2010 apud NOBREGA et al, 2015).

Segundo Mayer (2000), cerca de 60% das doenças gastrointestinais estão diretamente associadas ao estresse. Esta relação ocorre de forma bidirecional, uma vez que o estresse provoca alterações no organismo capazes de aumentar os sintomas em pacientes com transtornos do TGI, e por outro lado, os próprios sintomas por si só já geram uma situação de estresse (Panduro et al. 2017).

De acordo com Carding (2015), os altos níveis de estresse, aumentam a liberação de epinefrina e norepinefrina, fato que altera o crescimento bacteriano, favorecendo o crescimento de determinadas espécies, como por exemplo *Escherichia coli*, e desfavorecendo outras espécies. Esse crescimento desordenado causa uma disbiose intestinal, que é o desequilíbrio entre bactérias benéficas e não-benéficas na microbiota intestinal.

Bactérias patogênicas em crescimento descoordenado devido a disbiose, provocam o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e inflamação que levam a perda da integridade da mucosa intestinal (Figura 1), permitindo, portanto, que lipopolissacarídeos (LPS), presentes nas membranas de bactérias Gram negativas como *E. coli*, e outras toxinas ganhem acesso à corrente sanguínea produzindo um quadro de endotoxemia metabólica (PANDURO et al., 2017).

Há uma relação importante entre o estresse, a depressão e a inflamação crônica causada pela dieta ocidental, composta principalmente por alimentos ricos em gorduras e açúcares, pobres em fibras e geneticamente modificados, que agredem a mucosa intestinal (SCHACHTER et al., 2018).

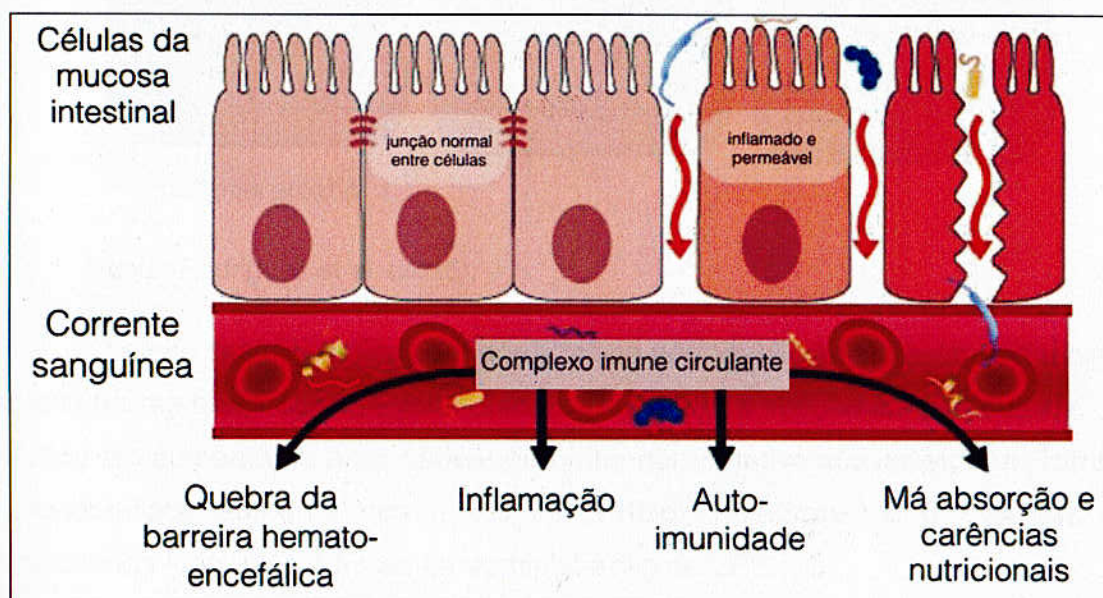
A mucosa gastrointestinal é revestida por uma camada de muco, cujas principais funções são a proteção e lubrificação do lúmen intestinal, mas também atua como barreira de difusão entre o lúmen e o epitélio intestinal (VARUM et al., 2008).

As diferentes regiões do TGI apresentam diferenças na quantidade de muco secretada, na proporção dos constituintes e na composição das glicoproteínas. De forma geral, os constituintes do muco são glicoproteínas (mucina), lipídios, eletrólitos e, principalmente, água. A mucina é a principal responsável pelas propriedades viscoelásticas do muco devido ao seu elevado peso molecular de 1 a 40 x 10<sup>6</sup> Daltons (Da) (VARUM et al., 2008).

O glúten, um dos principais componentes da alimentação ocidental, é constituído por gluteninas, que são proteínas poliméricas com peso molecular que varia entre  $10^5$  a vários milhões de Da (TEDRUS et al., 2001).

Partículas que possuem mais do que  $10^5$  Da, são capazes de romper a barreira de muco intestinal e separam as junções firmes (em inglês, *tight junctions*) dos enterócitos, promovendo o desenvolvimento da hiperpermeabilidade intestinal (TEDRUS et al., 2001).

**Figura 1: Representação da consequência da inflamação intestinal nas junções entre os enterócitos.**

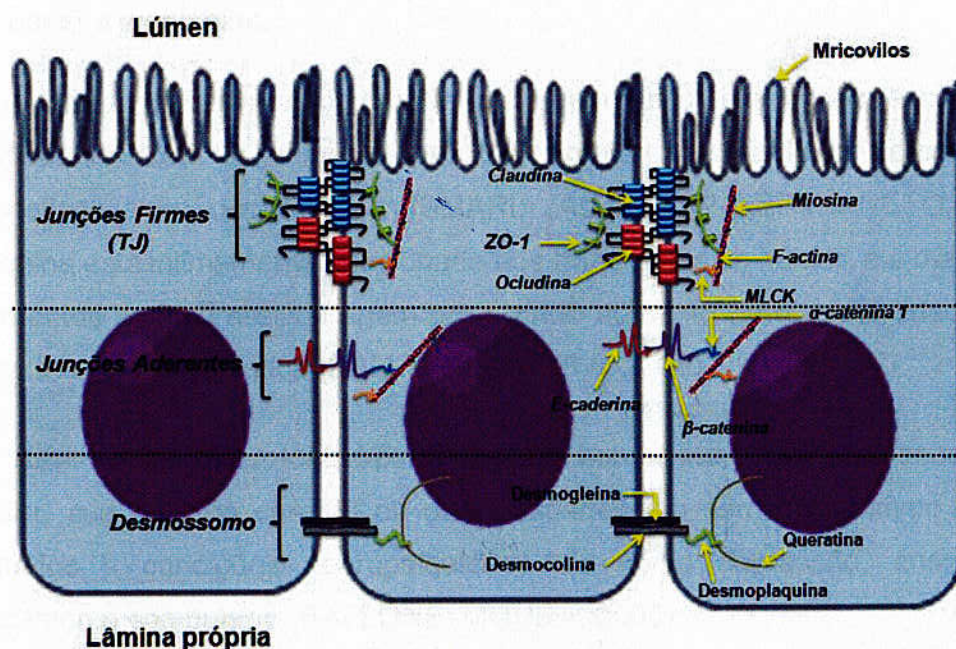


Fonte: adaptado de Ricciardi (2016).

A hiperpermeabilidade intestinal é chamada de *leaky gut* – ou, em tradução para o português, intestino gotejante e é vista também em estudos sobre a inflamação crônica decorrente de dietas ricas em gorduras (CANI et al., 2008 apud SCHACHTER et al., 2018).

Ratos alimentados com dieta rica em gorduras mostram expressão reduzida de zônula ocludens-1 (ZO-1), uma proteína responsável pela integridade intestinal presente nas junções apertadas dos enterócitos (Figura 2) (CANI et al., 2008 apud SCHACHTER et al., 2018).

Figura 2: Representação da junção firme entre os enterócitos.



Fonte: Rodrigues et al. (2016).

O efeito das dietas ricas em gorduras na permeabilidade intestinal foi avaliado em estudo realizado com 34 voluntários saudáveis. A injeção intravenosa de LPS resultou em aumento na ansiedade e gerou humor negativo nos indivíduos. Também foi evidenciado aumento nos níveis de cortisol, noradrenalina e citocinas pró-inflamatórias logo após 3 horas da administração de LPS.

Os dados do estudo corroboram a hipótese de que moléculas de LPS derivada da microbiota intestinal podem ser mediadoras dos efeitos negativos do estresse no comportamento, humor e função cerebral dos indivíduos (SCHACHTER et al., 2018).

Algumas bactérias da microbiota intestinal também são capazes de produzir neurotransmissores e neuromoduladores, como por exemplo serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), dopamina e acetilcolina. Esses neurotransmissores são capazes de modular a função e atividade cerebral influenciando no comportamento do hospedeiro (LYTE, 2011).

Sabendo disso, a composição da microbiota intestinal, pode ser uma importante ferramenta no estudo para a identificação de comportamentos e ações

bem como para biossíntese de neurotransmissores responsáveis pelo bem-estar e alegria, como a serotonina.

A teoria monoaminérgica propõe que a depressão seja consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008). A serotonina está intimamente relacionada aos transtornos do humor, e a maioria dos medicamentos antidepressivos agem produzindo aumento na disponibilidade dessa substância na fenda sináptica (BALLONE; MOURA, 2008).

Assim como a serotonina pode elevar o humor e produzir uma sensação de bem-estar, sua falta no cérebro ou anormalidades em seu metabolismo têm sido relacionados a condições neuropsíquicas, tais como depressão, ansiedade e comportamento compulsivo (BALLONE; MOURA, 2008).

A maior parte da serotonina corporal, cerca de 90%, é produzida no trato gastrointestinal pelas células enteroendócrinas (AGUS; PLANCHAIS; SOKOL, 2018).

A microbiota intestinal também é importante na produção de serotonina intestinal (YANO et al., 2015). Sua influência foi demonstrada em um estudo com camundongos *germ free*, animais que não têm microorganismos vivendo dentro ou sobre eles, e, portanto, não possuem microbiota intestinal. Yano e cols. (2015) observaram prejuízo na produção de serotonina no cólon e baixas concentrações de serotonina no sangue desses animais (AGUS; PLANCHAIS; SOKOL, 2018).

Os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal modula a produção de serotonina não são totalmente compreendidos, mas alguns ácidos biliares secundários, como o desoxicolato, produzido pela biotransformação microbiana do colato, podem estimular a biossíntese de serotonina (YANO et al., 2015).

Portanto, o presente estudo busca apresentar e elucidar a relação entre microbiota intestinal e a produção de serotonina, bem como seu papel na depressão.

## 2 OBJETIVO

A presente revisão bibliográfica tem por objetivo apresentar a microbiota intestinal e sua relação com a produção de serotonina no trato gastrointestinal, bem como sua influência na depressão.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de natureza descritiva e integrativa. Os resultados do levantamento e análise dos dados foram tratados de forma qualitativa, uma vez que informações presentes na literatura foram interpretadas, relacionadas e sintetizadas no texto para maior compreensão e aproveitamento dos dados.

Foram utilizados, como instrumentos para coleta de dados, artigos e periódicos disponíveis nos principais portais de pesquisa e revistas eletrônicas, como *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)*, entre outros sites para pesquisas acadêmicas. Foram também utilizadas fontes secundárias, especialmente livros técnico-científicos da biblioteca do Centro Universitário São Camilo, Pe. Inocente Radrizzani,

Os artigos e periódicos foram selecionados a partir de pesquisas com a utilização de descritores: "*GUT microbiota*", "*GUT-brain axis*", "*emotional behavior*", "*emotional regulation*", "*emotional eating*", "*stress*", "*probiotics*", "*depression*", "*neurotransmitters*", "*serotonin*", "*central nervous system*" e "*enteric nervous system*". Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para auxiliar as pesquisas.

Foram incluídos todos os artigos originais indexados no período entre 2000 e 2019, de origem experimental ou observacional realizados em humanos e/ou animais. Artigos que analisaram apenas os efeitos da microbiota sobre sistema imune, foram excluídos.

Foi realizada uma análise crítica dos títulos apresentados nas pesquisas, onde a integralidade dos assuntos serotonina e microbiota intestinal correspondeu à primeira triagem das fontes. A partir desta triagem, 70 artigos foram selecionados para leitura de resumos e 38 artigos selecionados como bibliografia base para este trabalho.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 MICROBIOTA INTESTINAL

O termo microbiota refere-se a uma determinada comunidade de microrganismos vivendo em um ecossistema. A microbiota intestinal humana é uma das mais complexas e densas populações, superando a microbiota do solo e mesmo a dos oceanos (ICAZA-CHÁVEZ, 2013).

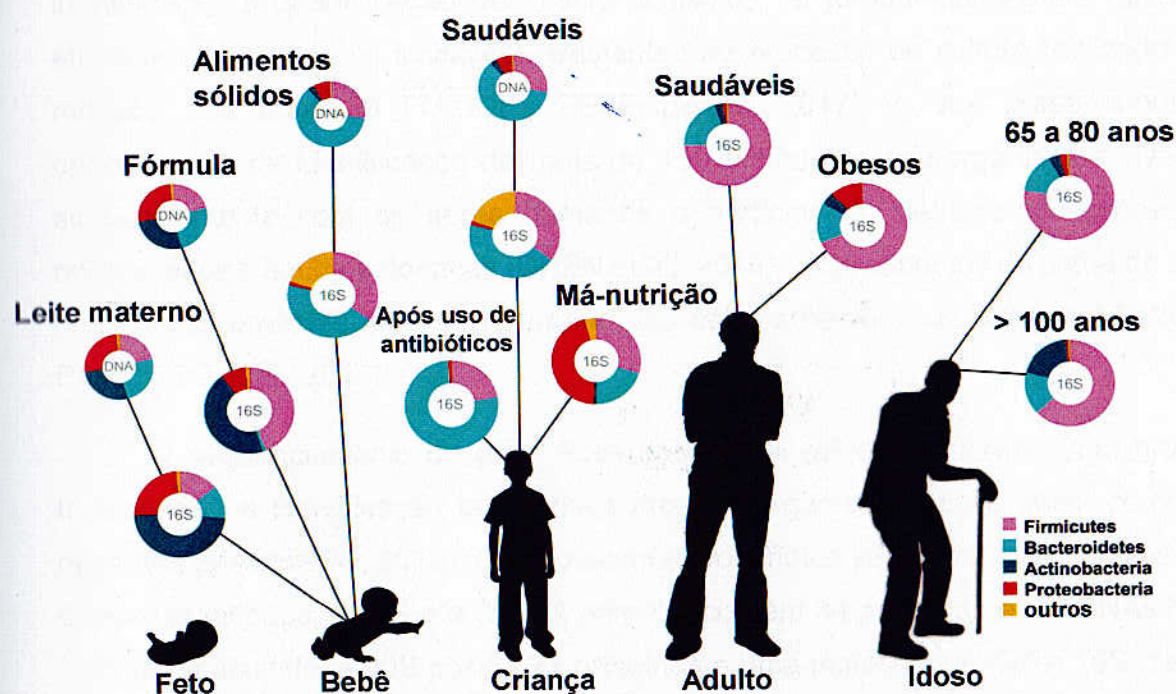
#### 4.1.1 DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

A colonização intestinal se inicia logo após o nascimento, e sua composição sofre influência de fatores externos, como por exemplo tipo de parto, carga microbiana do ambiente e hábitos alimentares, além de fatores internos como pH e peristaltismo intestinal, uso de medicamentos, entre outros (MACHADO, 2013).

O tipo de parto é o primeiro fator determinante da composição da microbiota humana. As bactérias provenientes da mãe são as primeiras a colonizar o trato gastrointestinal do bebê nos casos de parto normal via vagina. Já no caso de parto cesáreo, as bactérias do ambiente hospitalar é que fazem essa colonização inicial (MACHADO, 2013). Portanto, uma criança nascida por parto cesáreo é muito mais susceptível às condições ambientais do que uma criança nascida por parto vaginal (TADDEI; FEFERBAUM, 2017).

A microbiota intestinal varia ao longo da vida dependentemente da idade, estilo de vida e principalmente da dieta (Figura 3), mas sabe-se que a composição inicial proveniente do parto e amamentação, possui papel importante e duradouro no desenvolvimento da microbiota ao passar dos anos (ICAZA-CHÁVEZ, 2013; TADDEI; FEFERBAUM, 2017).

Figura 3 – Composição global da microbiota intestinal humana ao longo das fases da vida. Mensurado por identificação do rRNA (16S) ou abordagem metagenômica (DNA).



Fonte: adaptado de Ottman et al., 2012.

A microbiota de recém-nascidos amamentados com leite materno difere significativamente em composição e diversidade quando comparada à microbiota de bebês alimentados com fórmula infantil (OTTMAN et al., 2012; TADDEI; FEFERBAUM, 2017). O leite materno não é estéril e possui diversos tipos de bactérias, principalmente espécies de *Lactobacilos* e *Bifidobacterium*. Esses microorganismos são de grande importância na prevenção de infecções pela inibição competitiva de bactérias patogênicas.

A colonização do leite materno também está ligada ao microbioma intestinal materno (MEINHARDT, 2017; TADDEI; FEFERBAUM, 2017). Segundo Fernández et al. (2013), as bactérias do intestino materno chegam aos ductos mamários via circulação, através dos macrófagos.

Outro fator significativo no desenvolvimento da microbiota ao longo dos anos, e sobretudo nos primeiros meses de vida, é o uso de antibióticos (MEINHARDT, 2017; MILANI et al., 2017).

#### 4.1.2 IDENTIFICAÇÃO E COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Com o advento da biologia molecular e sequenciamento genético, a identificação e quantificação dos microrganismos se tornou muito mais rápida e eficiente, superando as limitações existentes no processo de cultura realizado até meados dos anos 90 (TADDEI; FEFERBAUM, 2017), o que proporcionou a oportunidade de identificação de mais de 100 trilhões de microrganismos vivendo simbioticamente com os seres humanos e participando de diversos processos relacionados à saúde e doenças (CHEN et al., 2019). Hoje sabemos de cerca de 90% das células presente no corpo humano são células bacterianas (CARDING, 2015; PANDURO et al., 2017).

O sequenciamento do gene RNA ribossomal (rRNA) se tornou uma grande ferramenta na identificação taxonômica dos microrganismos procariotos, como as bactérias (MACHADO, 2013). Os ribossomos procariotos são formados pela união de duas subunidades, a 50S e a 30S. A primeira contém 34 proteínas e os rRNAs 5S e 23S, já a subunidade 30S possui 21 proteínas e uma molécula de rRNA 16S, sendo esta última a molécula mais utilizada para determinar a filogenia dos procariotos (BLAUT et al., 2002 *apud* MACHADO, 2013; MILANI et al., 2017).

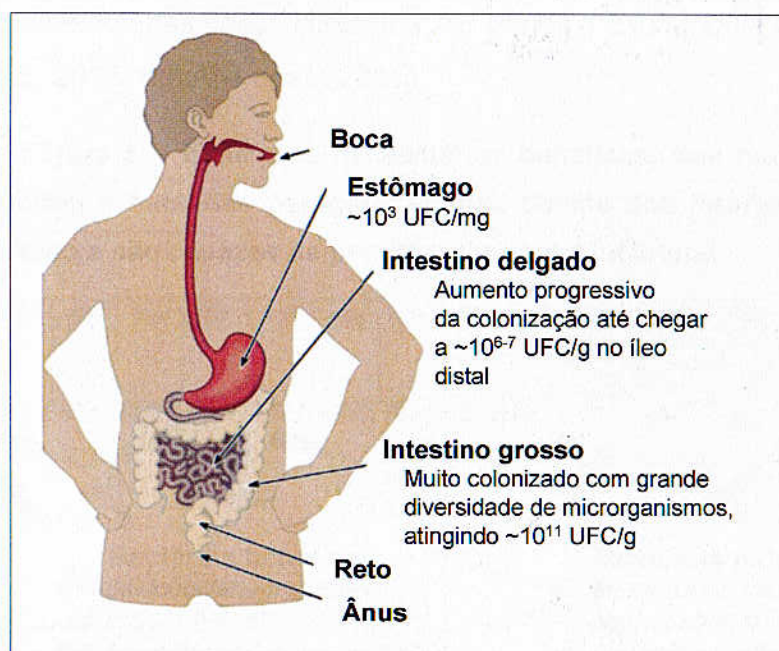
Uma grande biblioteca genômica de rRNAs 16S é formada a partir de análises utilizando biologia molecular e técnicas de PCR, favorecendo dados para a identificação específica de cada grupo de bactérias (MACHADO, 2013). A molécula 16S do rRNA bacteriano possui regiões comuns à todas as bactérias, e regiões variáveis específicas de cada grupo e espécies. Dentro dessas regiões variáveis, há uma pequena região hipervariável que é única de cada estirpe de um mesmo microrganismo (MILANI et al., 2017; TADDEI; FEFERBAUM, 2017).

Os microrganismos do trato gastrointestinal se distribuem de forma desigual ao longo do trato (Figura 4). Na cavidade oral, por exemplo, as espécies predominantes são do gênero *Streptococcus*. Já no estômago, devido ao baixo pH e trânsito rápido, poucas espécies encontram ambiente favorável para crescimento e reprodução, e as poucas que conseguem tendem a ser dos gêneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Helicobacter*, como *Helicobacter pylori* (BINNS, 2013).

No duodeno, o ambiente também é desfavorável para crescimento microbiano uma vez que ali se unem diversas secreções como pancreática e biliar. As espécies mais frequentes são do gênero *Lactobacillus* e *Streptococcus* (BINNS, 2013).

Finalmente, no intestino grosso há um aumento gradual na quantidade e diversidade de bactérias encontradas. As mais importantes bactérias do microbioma gastrointestinal estão no intestino grosso. As bactérias da família *Enterobacteriaceae*, e dos gêneros *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* e *Streptococcus* são as principais constituintes da microbiota intestinal (BINNS, 2013).

**Figura 4 – Quantidade aproximada de unidade formadoras de colônias (UFC) ao longo do trato gastrointestinal humano.**



Fonte: adaptado de BINNS, 2013.

As bactérias que compõem a microbiota intestinal podem ser comensais ou temporárias, estas últimas podendo variar de acordo com o estilo de vida e principalmente, comportamento alimentar (BINNS, 2013).

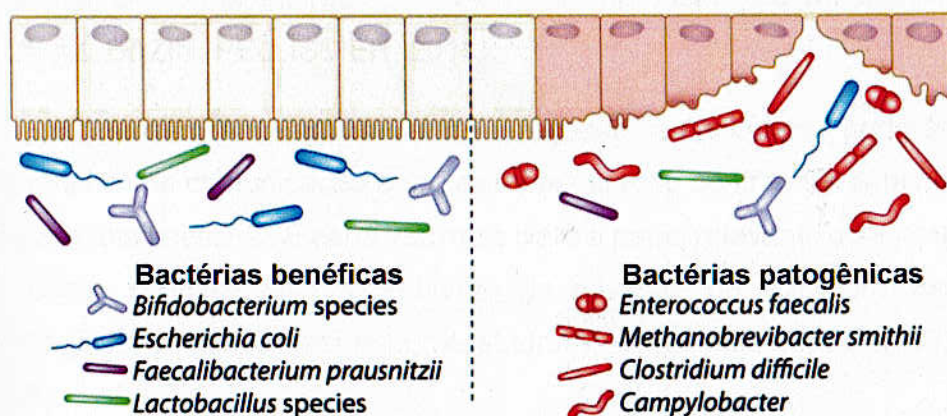
Os microrganismos presentes nos intestinos, e trato gastrointestinal como um todo, podem ser classificados como benéficos, potencialmente patogênicos (oportunistas) ou patogênicos (Figura 5). Os gêneros *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Lactobacillus* são exemplos de gêneros de bactérias benéficas, assim caracterizadas

devido a diversos benefícios trazidos para processos metabólicos, imunológicos, fisiológicos, nutricionais entre outros (OTTMAN et al., 2012).

Em sua maioria, os microrganismos ditos benéficos fermentam carboidratos, não produzem toxinas e auxiliam na manutenção do equilíbrio entre as espécies pela inibição competitiva de patógenos (BINNS, 2013).

Já os microrganismos potencialmente patogênicos oportunistas também fazem parte da composição da microbiota normal dos indivíduos de forma comensal, porém, caso as condições do ambiente intestinal sejam alteradas por doenças, quedas na imunidade ou uso de medicamentos, passam a ser patogênicos causando complicações como diarreias, vômito, mal-estar e inflamações graves. Dentre as principais bactérias dessa classificação, temos a *Escherichia coli* e *Clostridium difficile* (BINNS, 2013; MILANI et al., 2017).

**Figura 5 – Exemplos de bactérias benéficas, que mantêm a integridade dos enterócitos e bactérias patogênicas que, devido aos fatores de virulência, causam inflamação e são capazes de penetrar a mucosa intestinal.**



Fonte: adaptado de Milani et al., 2017.

#### 4.2 COMUNICAÇÃO ENTRE SISTEMA NERVOSO CENTRAL, SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO E MICROBIOTA INTESTINAL (BRAIN-GUT-MICROBIOTA AXIS)

Há cada vez mais evidências sugerindo uma interação importante entre a microbiota intestinal, o intestino e o sistema nervoso central (SNC) (BRAVO et al., 2011). Estudos concluem que uma diversidade apropriada na microbiota intestinal é

essencial não só para a saúde intestinal, mas também para o funcionamento fisiológico normal de outros órgãos, especialmente o cérebro (DINAN; CRYAN, 2017).

A comunicação entre o SNC e a microbiota intestinal é bidirecional e ocorre principalmente através de três vias: via neural, especialmente pelo nervo vago, via endócrina, por meio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA), e via metabólica com o envolvimento dos ácidos graxos de cadeia curta, produzidos pela microbiota, e triptofano (Figura 6) (BONAZ; BAZIN; PELLISSIER, 2018).

Estudos pré-clínicos supõem que o nervo vago seja a chave de comunicação neural entre microbiota intestinal e SNC, demonstrado pela ausência de efeitos da microbiota no SNC após vagotomia (BRAVO et al., 2011).

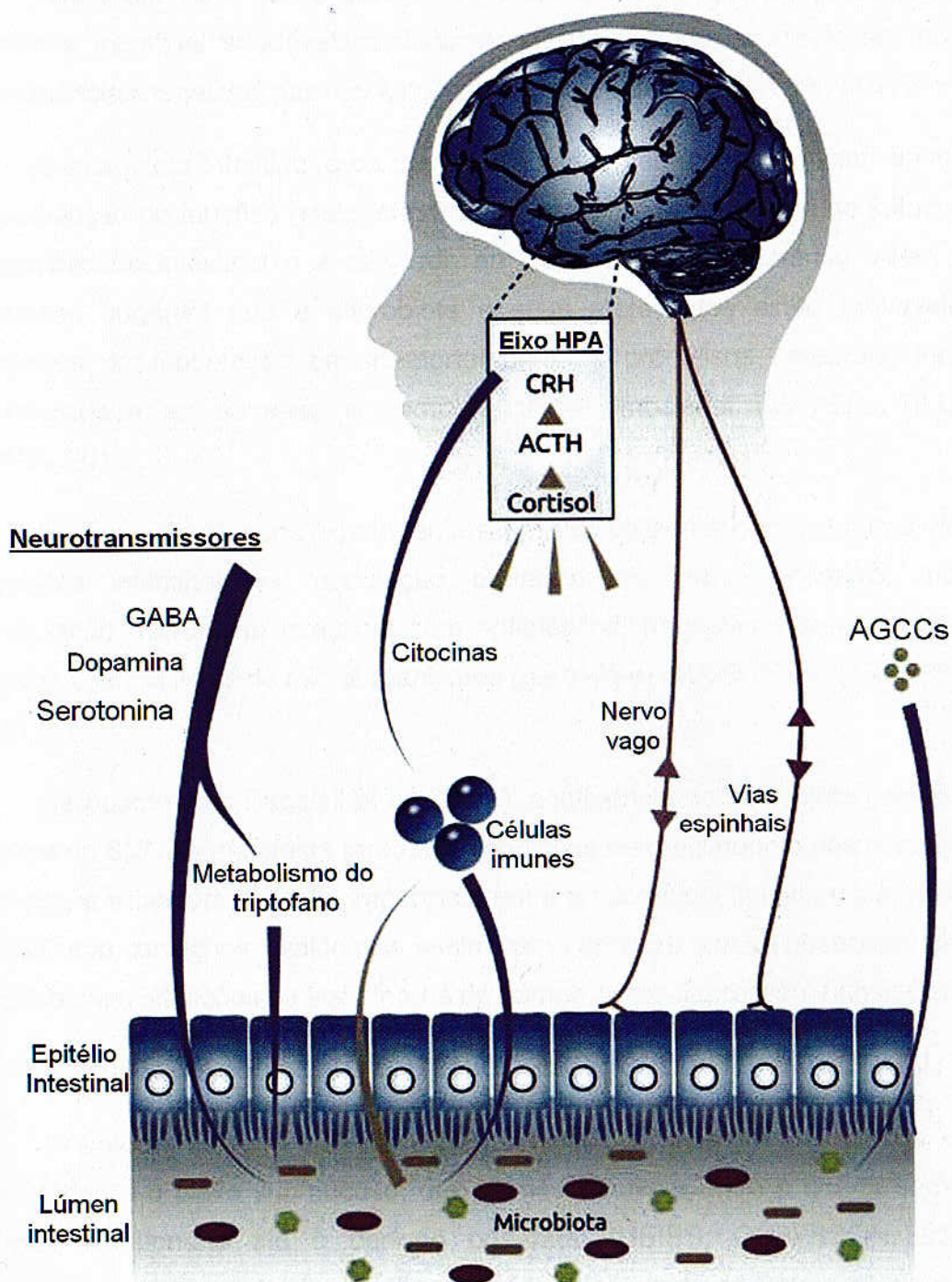
As fibras aferentes vagais são distribuídas por todas as camadas das paredes do sistema digestório, mas não atravessam a camada epitelial (WANG; POWLEY, 2007), de forma que não estão em contato direto com a microbiota intestinal. Consequentemente, essas fibras podem apenas detectar sinais da microbiota intestinal de forma indireta por meio de compostos ou metabólitos bacterianos (BONAZ; BAZIN; PELLISSIER, 2018).

O eixo HPA, responsável pela resposta ao estresse, pode ter um impacto significativo na comunicação entre sistema nervoso central, sistema nervoso entérico e microbiota intestinal. É cada vez mais claro o papel relevante do estresse psicológico ou físico, principal fator estimulante na ativação do eixo, em várias condições patológicas, como por exemplo, na síndrome do intestino irritável (DINAN; CRYAN, 2017).

Os ácidos graxos de cadeias curtas (AGCCs ou SCFAs, do inglês *short-chain fatty acids*), butirato, propionato e acetato, são produtos metabólicos essenciais da atividade da microbiota do intestino produzidos principalmente pela fermentação bacteriana de proteínas e carboidratos no intestino. Podem exercer efeitos centrais por meio de receptores acoplados à proteína G e estão relacionados ao equilíbrio da microbiota intestinal (TIAN et al., 2019).

Os AGCCs também estão envolvidos no balanço energético e no metabolismo, podendo modular o tecido adiposo, o tecido hepático e o músculo esquelético (DINAN; CRYAN, 2017).

Figura 6- Vias de comunicação entre SNC, SNE e microbiota intestinal.



Fonte : adaptado de Dinan e Cryan (2017).

As bactérias que compõem a microbiota intestinal são capazes de metabolizar, produzir e liberar compostos neuroativos tais como, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina, que atuam no sistema nervoso entérico (LYTE, 2011), mas também atingem o SNC por meio da circulação sanguínea e do nervo vago (BONAZ; BAZIN; PELLISSIER, 2018).

Tendo em vista que o SNC é dependente de compostos provenientes da microbiota intestinal saudável, a disbiose intestinal pode acarretar em diversas consequências negativas para as funções cerebrais (DINAN; CRYAN, 2017).

A microbiota intestinal e os seus metabolitos demonstraram estar envolvidos na modulação de funções gastrointestinais, dada a sua capacidade de influenciar a permeabilidade intestinal e a atividade no sistema nervoso entérico. Além disso, evidências sugerem que a microbiota e seus metabólitos estão provavelmente envolvidos na modulação de comportamentos e processos cerebrais, incluindo responsividade ao estresse e comportamento emocional (MAYER; TILLISCH; GUPTA, 2015).

Diversas abordagens experimentais têm sido utilizadas para estudar o efeito da microbiota intestinal na modulação e interações intestino-cérebro, incluindo manipulação microbiana intestinal com antibióticos, transplante fecal e testes em modelos animais livres de microorganismos (*germ-free*) (MAYER; TILLISCH; GUPTA, 2015).

De acordo com Papalini et al. (2019), a influência da microbiota intestinal nas funções do SNC se manifesta tanto nas condições normais quanto nas condições de doenças, e existe uma ligação importante entre a microbiota intestinal e a maturação do SNC sob condições fisiológicas, assim como também tem se observado doenças intestinais em situações de transtornos de humor, como depressão e ansiedade.

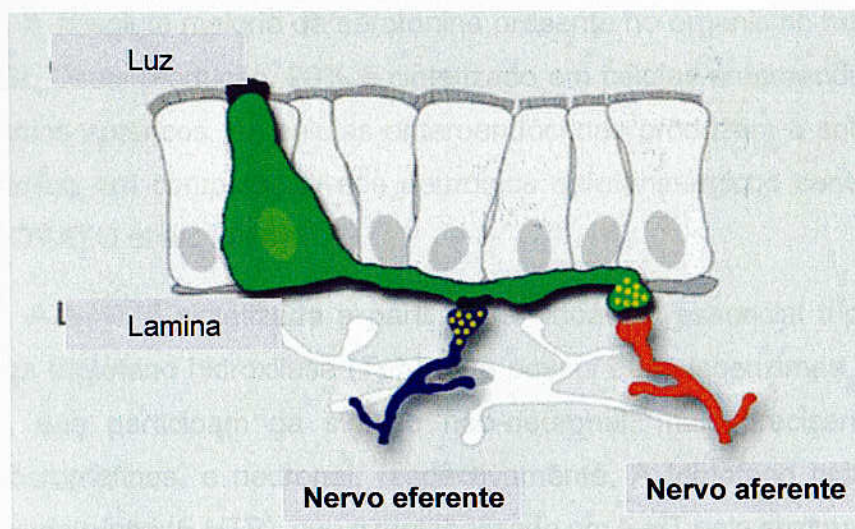
#### 4.3 SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO E A MICROBIOTA INTESTINAL

O sistema nervoso entérico (SNE) consiste em dois grandes plexos, o plexo mioentérico e o plexo submucoso, que se desenvolvem entre a quarta semana do período embrionário até o período pós-natal (HEISS; OLOFSSON, 2019). É constituído por uma rede de gânglios inseridos na parede do trato gastrointestinal e interconectados por fibras nervosas. Estende-se da faringe ao esfíncter anal, onde os plexos mioentérico e submucoso exercem um importante papel no controle da motilidade, proliferação celular, transporte de íons pela mucosa e liberação de hormônios gastrintestinais (VEDOVATO et al., 2015).

Há muito se sabe que existe uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro através de nervos aferentes e eferentes. No entanto, apenas recentemente

foi mostrado que o lúmen intestinal está em constante contato com o nervo vago por meio das células enteroendócrinas especializadas presentes na luz intestinal. Essas células fazem sinapse diretamente com as terminações nervosas do nervo vago (Figura 7), permitindo que estímulos sensoriais do lúmen intestinal cheguem ao SNC (BOHORQUEZ et al, 2015; HEISS; OLOFSSON, 2019).

**Figura 7 – Ilustração da comunicação entre as células enteroendócrinas (em verde) e os nervos aferentes e eferentes.**



Fonte: adaptado de Bohórquez et al. (2015).

Números crescentes de estudos mostram que a microbiota intestinal pode desempenhar papéis importantes no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso central e do sistema nervoso entérico (HEISS; OLOFSSON, 2019).

Em contraste com os neurônios entéricos, que estão localizados apenas nos gânglios, as células gliais entéricas estão presentes nas fibras interganglionares, nas camadas musculares lisas e a lâmina própria da mucosa. As células gliais entéricas compartilham características morfológicas e funcionais com os astrócitos no SNC, e possuem efeito neuroprotetor (HEISS; OLOFSSON, 2019).

A microbiota intestinal demonstrou ter grandes efeitos sobre o desenvolvimento do SNE. Camundongos sem microorganismos (*germ-free*) e, portanto, sem microbiota intestinal, possuem o SNE imaturo, que pode ser maturado após colonização do intestino (VADDER et al., 2018). Os plexos mioentéricos do jejuno e íleo de camundongos *germ-free* exibiram diminuição da densidade da inervação e no número

de neurônios por gânglio. A inervação reduzida dos camundongos *germ-free* foi restaurada 15 dias após colonização do intestino (HEISS; OLOFSSON, 2019).

#### 4.4 SEROTONINA E MICROBIOTA INTESTINAL

Além de seu papel como neurotransmissor cerebral, a serotonina (5 hidroxitriptamina, 5-HT) é importante na regulação de funções do trato gastrointestinal e outros sistemas (YANO et al., 2015).

A absoluta maioria da serotonina presente no organismo humano é produzida no TGI. Desta produção, 90% é sintetizado em células enteroendócrinas e 10% nos neurônios entéricos. As células enteroendócrinas produzem e secretam muito mais serotonina em comparação aos neurônios serotoninérgicos centrais ou periféricos (VEDOVATO et al., 2015).

A 5-HT é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano através da enzima triptofano hidroxilase (Tph), que possui duas isoenzimas diferentes, Tph1 e Tph2, que participam da síntese não-neuronal, mais precisamente nas células enterocromafinas, e neuronal, respectivamente. A triptofano hidroxilase produz 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que é metabolizado em 5-HT pela enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase (AGUS; PLANCHAIS; SOKOL, 2018).

Após sua síntese, é estocada em grânulos e é liberada para a fenda sináptica por exocitose dos neurônios serotoninérgicos. Sua metabolização ocorre pela ação da enzima monoamina oxidase (MAO) e pela enzima aldeído desidrogenase originando seu metabólito principal, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (VEDOVATO et al., 2015).

A microbiota intestinal se mostra importante na produção de 5-HT intestinal através de estudos utilizando camundongos *germ-free* que exibem prejuízo na produção de 5-HT nos cólons, e baixas concentrações de 5-HT no sangue (YANO et al., 2015).

O'Mahony e cols. (2015) demonstraram que animais *germ-free* apresentam um aumento nas concentrações plasmáticas de triptofano, condição que pode ser normalizada após a colonização intestinal dos camundongos.

A microbiota intestinal também é capaz de alterar os níveis de precursores da serotonina, como por exemplo no caso da bactéria *Bifidobacterium infantis* que demonstrou elevar os níveis de triptofano no plasma (DINAN; CRYAN, 2017).

Os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal modula a produção de 5-HT não são totalmente compreendidos mas as células enteroendócrinas são morfológicamente maiores em camundongos *germ-free* em comparação com camundongos controles, o que sugere que as bactérias da microbiota intestinal poderiam impactar o desenvolvimento e/ou função de células produtoras de 5-HT (AGUS; PLANCHAIS; SOKOL, 2018).

Vadder e colaboradores (2018) demonstram em seus estudos a diferença de redes neurais serotoninérgicas que se mostram quase nulas em animais *germ-free* e são restauradas gradativamente com a colonização da microbiota intestinal. O efeito da microbiota intestinal nas redes neurais serotoninérgicas foi confirmado através da depleção da microbiota com antibioticoterapia, que resultou em níveis indetectáveis de 5-HT.

Para identificar os passos específicos do metabolismo da 5-HT que são afetados pela microbiota, Yano e colaboradores (2015) avaliaram moléculas intermediárias da via de síntese de serotonina nos intestinos de camundongos *germ-free* em comparação a camundongos livres de patógenos específicos - animais livres de microorganismos e parasitos específicos e possuem microbiota formada somente com microorganismos não-patogênicos. Verificaram que os cólons dos animais sem microbiota exibem expressão diminuída da enzima triptofano hidroxilase 1 (Tph1), enzima limitante da síntese de 5-HT nas células enteroendócrinas, mas nenhuma diferença na expressão de enzimas envolvidas no armazenamento, liberação e catabolismo de 5-HT.

Camundongos *germ-free* também exibem expressão colônica elevada do gene SLC6A4 que codifica o transportador de recaptação de 5-HT. Após a recaptação, a 5-HT pode ser degradada dentro do neurônio pré-sináptico, pela ação enzimática da monoaminaoxidase (MAO), ou armazenada em vesículas, para ser liberada na fenda sináptica novamente. Isso pode representar uma resposta compensatória à deficiência de síntese de 5-HT pelas células enteroendócrinas, com base na

descoberta de que a inibição química de triptofano modula a expressão do gene SLC6A4 (YANO et al., 2015).

Não há diferença na expressão das isoformas neurais específicas da enzima triptofano hidroxilase (Tph2) entre camundongos *germ-free* em comparação a camundongos livres de patógenos específicos. Apesar dos baixos níveis de 5-HT no intestino de camundongos *germ-free*, os níveis de triptofano fecal e sérico se encontram significativamente aumentados, sugerindo que a baixa expressão da enzima Tph1 impede a produção de 5-HT e promove acúmulo do substrato (triptofano). Coletivamente, esses dados corroboram a hipótese de que a microbiota intestinal auxilia a síntese de 5-HT por elevar a expressão de Tph1 nas células enteroendócrinas (YANO et al., 2015).

Tian e cols. (2019) demonstram que os níveis de 5-HTP do hipocampo se correlacionou significativamente com os níveis de butirato no intestino de camundongos. Os AGCCs, especialmente o butirato, estão diminuídos em camundongos depressivos, e embora o mecanismo detalhado seja desconhecido, os AGCCs são considerados moléculas capazes de afetar muitos fenótipos comportamentais e neurofisiológicos (TIAN et al., 2019).

#### 4.5 DEPRESSÃO E MICROBIOTA INTESTINAL

Segundo a teoria monoaminérgica, a depressão é tida como consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008). Portanto, atualmente a primeira linha de terapia antidepressiva permanece tendo como foco principal a concentração de 5-HT na fenda sináptica.

Os medicamentos antidepressivos mais utilizados atualmente na prática médica são da classe dos inibidores seletivos de recaptção de 5-HT (ISRS, como por exemplo, fluoxetina), que bloqueiam o transportador de 5-HT, impedindo sua recaptção e, assim, mantendo os níveis de 5-HT na fenda sináptica elevados por mais tempo (TIAN et al., 2019).

Segundo estudo de Reigstad e cols. (2015), a microbiota intestinal está relacionada ao aumento na produção de 5-HT por meio da maior expressão de Tph1 colônica a partir do estímulo dos AGCCs nas células enteroendócrinas.

Foi demonstrado que os níveis de mRNA da enzima limitante de biossíntese de 5-HT, a Tph1, se encontram significativamente aumentados no cólon proximal de camundongos inicialmente *germ-free* e colonizados com microbiota intestinal humana, em comparação com camundongos *germ-free*, assim como os níveis de ChgA, biomarcador de secreção neuroendócrina. Este aumento ocorreu sem alterar a densidade de células enteroendócrinas nos grupos estudados (REIGSTAD et al., 2015).

O mesmo estudo também mostrou que a concentração de proteína Tph1 colônica e níveis de 5-HT no tecido aumentaram com a colonização pela microbiota intestinal (REIGSTAD et al., 2015).

As concentrações de AGCCs fecais podem variar amplamente entre os indivíduos, e são normalmente aumentadas por dietas ricas em amido resistente (prébiotico). Embora as células enteroendócrinas pareçam expressar poucos receptores para os AGCCs, o butirato pode aumentar a transcrição de Tph1 em camundongos. Além disso, as concentrações elevadas de butirato suprimem significativamente a expressão de Tph1 em células BOM - linhagem de células tumorais que produzem e secretam 5-HT e expressam Tph1 (REIGSTAD et al., 2015).

De acordo com o grupo de Reigstad e colaboradores (2015), estes dados sugerem que as diferentes concentrações de AGCCs ao longo do intestino *in vivo* podem ser importantes para a determinação da produção de 5-HT intestinal em humanos.

#### 4.6 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

A modulação da microbiota intestinal por prebióticos - fibras solúveis da dieta que estimulam o crescimento da microbiota comensal, como por exemplo, galactooligossacarídeos ou frutooligossacarídeos, e probióticos - microorganismos vivos que equilibram e beneficiam a microbiota comensal, ou mesmo por transplante de microbiota fecal, têm sido utilizados no tratamento de certos distúrbios neurológicos, incluindo autismo e depressão, bem como no tratamento de sintomas

gastrointestinais, e um número crescente de ensaios clínicos sugere os efeitos benéficos de tais tratamentos. No entanto, mais estudos são necessários para determinar o papel específico dos diferentes microorganismos na fisiologia do hospedeiro e patogênese das doenças (HEISS; OLOFSSON, 2019).

Em 2005, Logan e Katzman propuseram o uso de probióticos como terapia complementar no tratamento da depressão. Desde então, muitos estudos em animais e humanos apoiam a possibilidade de que os probióticos podem atuar como agentes psicotrópicos.

Dinan, Stanton e Cryan (2013) verificaram que a ingestão oral de *Bifidobacterium infantis* aumentou os níveis de triptofano, precursor da serotonina, no plasma de ratos, sugerindo que a cepa possui potencial antidepressivo.

A modulação da microbiota intestinal pode, assim, representar uma nova estratégia para o tratamento da depressão. Probióticos, prebióticos, e alimentos específicos podem ser usados para a prevenção e tratamento da depressão.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Bactérias comensais da microbiota intestinal são de suma importância para a manutenção da homeostasia humana, já que determinadas espécies são capazes de produzir neurotransmissores e neuromoduladores, como por exemplo serotonina.

A maioria da serotonina presente no organismo humano é produzida no trato gastrointestinal. Desta produção, 90% é sintetizado em células enteroendócrinas e estas células, por sua vez, sofrem influência da microbiota intestinal como demonstrado em estudos com camundongos *germ-free*, que possuem células enteroendócrinas morfológicamente maiores em comparação a camundongos controles, sugerindo o impacto das bactérias da microbiota intestinal no desenvolvimento e/ou função de células produtoras de serotonina.

A microbiota intestinal varia ao longo da vida dependentemente da idade, estilo de vida e principalmente da dieta, assim sendo, a manutenção da microbiota intestinal saudável e equilibrada, pode ser uma importante ferramenta no estímulo da biossíntese de neurotransmissores responsáveis pelo bem-estar e alegria, como a serotonina.

Portanto, a modulação da microbiota intestinal pode representar uma nova estratégia para o tratamento da depressão. Probióticos, prebióticos, e alimentos específicos podem ser usados para a prevenção e tratamento da depressão.

No entanto, os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal modula a produção de serotonina não são totalmente compreendidos, portanto são necessários mais estudos na área a fim de melhor compreender tais mecanismos de forma detalhada.

## REFERÊNCIAS

- AGUS, Allison; PLANCHAIS, Julien; SOKOL, Harry. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. **Cell Host & Microbe**, Jouy En Josas, v. 23, n. 6, p.716-724, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29902437>>. Acesso em: 20 abr. 2019.
- BALLONE, G J; MOURA, E C. **Serotonina**. 2008. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=153>>. Acesso em: 20 abr. 2019.
- BINNS, Nino. **PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E A MICROBIOTA INTESTINAL**. São Paulo: Ilsi Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil, 2013. 44 p. Traduzido por: J. I. Nelson Gonzalez. Disponível em: <<http://ilsi.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Probi%C3%B3ticos.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.
- BOHÓRQUEZ, Diego V. et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. **Journal Of Clinical Investigation**, Durham, v. 125, n. 2, p.782-786, 2 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/78361/pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2019.
- BONAZ, Bruno; BAZIN, Thomas; PELLISSIER, Sonia. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 12, p.1-9, 7 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808284/pdf/fnins-12-00049.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2019.
- BRAVO, J. A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, Raleigh, v. 108, n. 38, p.16050-16055, 29 ago. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179073/pdf/pnas.201102999.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2019.
- CARDING, Simon. **Gut bacteria and mind control: to fix your brain, fix your gut!**. Norwich, 15 mai. 2015. Disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=mioR\\_WrkRaU](https://www.youtube.com/watch?v=mioR_WrkRaU)>. Acesso em 11 nov. 2018.

CHEN, Chieh-chang et al. From germ theory to germ therapy. **The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.73-82, fev. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1002%2Fkjm2.12011>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F.. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. **Gastroenterology Clinics Of North America**, Cork, v. 46, n. 1, p.77-89, mar. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855316300826?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 maio 2019.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine; CRYAN, John F.. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. **Biological Psychiatry**, Cork, v. 74, n. 10, p.720-726, nov. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

FERNÁNDEZ, Leónides et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.1-10, mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974824>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

HEISS, Christina N.; OLOFSSON, Louise E.. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. **Journal Of Neuroendocrinology**, New Brunswick, p.9-17, 1 fev. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jne.12684>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ICAZA-CHÁVEZ, M.e.. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. **Revista de Gastroenterología de México**, [s.l.], v. 78, n. 4, p.240-248, out. 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613001468>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

LOGAN, Alan C.; KATZMAN, Martin. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Medical Hypotheses**, Toronto, v. 64, n. 3, p.533-538, jan. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>>. Acesso em: 29 abr. 2019.

LYTE, Mark. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. **Bioessays**, [s.l.], v. 33, n. 8, p.574-581, 6 jul. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bies.201100024>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

MACHADO, Juliana Bannwart de Andrade. **Uso da biblioteca genômica RNAr 16S como ferramenta para o estudo da microbiota fecal humana**. 2013. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-16012014-140900/en.php>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

MAYER, E. A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. **Gut**, Londres, v. 47, n. 6, p.861-869, 1 dez. 2000.

MAYER, Emeran A.; TILLISCH, Kirsten; GUPTA, Arpana. Gut/brain axis and the microbiota. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 125, n. 3, p.926-938, 17 fev. 2015. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/76304/version/2/pdf/render.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

MEINHARDT, Ron. **"Of Bowels, Bacteria, & Brains" Gut/ Brain Series (Part 1 of 4)**. [S.l.], 9 de mar de 2017. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=HfIIATsifEc>>. Acesso em 08 nov. 2018.

MILANI, Christian et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 81, n. 4, p.1-67, 8 nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/pdf/e00036-17.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; FERNANDES, Fabíola Ramos; NASCIMENTO, Simone Murta Cardoso do. GENÉTICA E MEIO AMBIENTE: DECORRÊNCIAS ÉTICAS E JURÍDICAS DA ECOGENÉTICA. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, v. 18, n. 1, p.13-36, 9 ago. 2017.

NOBREGA, Isabelle Rayanne Alves Pimentel da et al . Fatores associados à depressão em idosos institucionalizados: revisão integrativa. **Saúde debate**, Rio de Janeiro , v. 39, n. 105, p. 536-550, June 2015 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-11042015000200536&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042015000200536&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 14 Fev. 2019.

O'MAHONY, S.m. et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural Brain Research**, Cork, v. 277, p.32-48, jan. 2015. <Http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

OTTMAN, Noora et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [s.l.], v. 2, n. 104, p.1-11, set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417542/pdf/fcimb-02-00104.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

PANDURO, Arturo et al. Genes, emotions and gut microbiota: The next frontier for the gastroenterologist. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 23, n. 17, p.3030-3042, maio 2017.

PAPALINI, S. et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. **Neurobiology Of Stress**, [s.l.], v. 10, p.1-51, fev. 2019.

PRATT, Laura A.; BRODY, Debra J.. Depression and Obesity in the U.S. Adult Household Population, 2005–2010. **Nchs Data Brief**, Hyattsville, v. 167, n. [], p.1-8, out. 2014. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db167.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

REIGSTAD, Christopher S. et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. **The FASEB Journal**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.1395-1403, abr. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396604/>>. Acesso em: 02 maio 2019.

RICIARDI, Priscila. **O que é intestino hiperpermeável**. 2016. Disponível em: <<https://www.lactosenao.com/colaboradores/o-que-e-intestino-hiperpermeavel/>>.

Acesso em: 20 abr. 2019.

RODRIGUES, Francisco Adelvane de Paulo et al. FISILOGIA DA BARREIRA EPITELIAL INTESTINAL. In: ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro (Org.). **Sistema digestório: integração básico-clínica**. [s.l.]: Blucher Open Access, 2016. Cap. 18. p. 441-447. Disponível em: <<https://www.blucher.com.br/livro/detalhes/sistema-digestorio-1237>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

SCHACHTER, Julieta et al. Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 69, p.1-8, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159117304154>>. Acesso em: 03 mar. 2019.

TADDEI, Carla R.; FEFERBAUM, Rubens. **Microbiota intestinal no início da vida**. São Paulo: Ilsi Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil, 2017. 32 p. (SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL: Força-Tarefa Nutrição da Criança - Volume 3). Disponível em: <<http://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2017/03/Fasc%C3%ADculo-Microbioma-intestinal-no-inicio-da-vida.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

TEDRUS, Guilherme de A. S. et al. ESTUDO DA ADIÇÃO DE VITAL GLÚTEN À FARINHA DE ARROZ, FARINHA DE AVEIA E AMIDO DE TRIGO NA QUALIDADE DE PÃES. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 21, n. 1, p.20-25, abr. 2001. Disponível em <<http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/32226/1/S0101-20612001000100006.pdf>>. Acesso em 20 abr 2019.

TIAN, Peijun et al. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 66, p.43-51, abr. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.007>>. Acesso em: 01 maio 2019.

VADDER, Filipe de et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. **Proceedings Of The National**

**Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 115, n. 25, p.6458-6463, 4 jun. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866843>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

VARUM, Felipe Oliveira et al . Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo , v. 44, n. 4, p. 535-548, Dec. 2008 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322008000400002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000400002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 Abr. 2019.

VEDOVATO, Kleber et al. O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E O PAPEL DA SEROTONINA. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umuarama, v. 18, n. 1, p.33-42, 9 jul. 2015. Disponível em: <<http://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5156/2982>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo , v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832008000500004&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000500004&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 20 abr. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832008000500004>.

WANG, Feng-bin; POWLEY, Terry L.. Vagal innervation of intestines: afferent pathways mapped with new en bloc horseradish peroxidase adaptation. **Cell And Tissue Research**, [s.l.], v. 329, n. 2, p.221-230, 24 abr. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453246>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

YANO, Jessica m. et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. **Cell**, Usa, v. 161, n. 2, p.264-276, abr. 2015.