



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Eixo intestino-cérebro e transtornos psicológicos: uma revisão integrativa sobre probióticos e prebióticos

Gut-Brain Axis and Psychological Disorders: An Integrative Review on Probiotics and Prebiotics

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.986

ARK: 57118/JRG.v7i14.986

Recebido: 14/01/2023 | Aceito: 02/04/2024 | Publicado *on-line*: 03/04/2024

Danyella Gomes da Costa¹

<https://orcid.org/0009-0005-8084-1786>

<https://lattes.cnpq.br/3015095456550394>

Universidade Federal Fluminense, RJ, Brasil

E-mail: danypsi1221@gmail.com



Resumo

Esta revisão busca explorar os potenciais benefícios de probióticos e prebióticos no tratamento de transtornos psicológicos, especialmente ao examinar a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. Estudos em animais e humanos sugeriram que disfunções no trato gastrointestinal podem contribuir para a etiologia de transtornos mentais, e os probióticos têm mostrado promessa em aliviar essas condições. No entanto, é necessário realizar pesquisas adicionais para identificar as cepas bacterianas específicas que contribuem para o bem-estar e avaliar os efeitos de longo prazo do uso de probióticos em humanos. O eixo microbiota-intestino-cérebro é uma via de comunicação bidirecional que pode desempenhar um papel crucial nessa relação. Compreender o impacto da microbiota intestinal na saúde mental poderia abrir caminho para novas abordagens terapêuticas no futuro.

Palavras-chave: Probióticos. Transtornos psicológicos. Comunicação intestino-cérebro. Microbiota intestinal.

Abstract

This review aims to explore the potential benefits of probiotics and prebiotics in the treatment of psychological disorders, particularly by examining the bidirectional communication between the gut and the brain. Studies in animals and humans have suggested that gastrointestinal dysfunctions can contribute to the etiology of mental disorders, and probiotics have shown promise in alleviating these conditions. However, further research is needed to identify specific bacterial strains that contribute to well-being and evaluate the long-term effects of probiotic use in humans. The gut-brain axis represents a bidirectional communication pathway that may play a crucial role in this

¹ Graduada em Psicologia pela Universidade Federal Fluminense. Pós-graduação lato sensu em Terapia Cognitiva Comportamental; Psicologia hospitalar e da saúde e Psicologia Jurídica e avaliação psicológica.

relationship. Understanding the impact of the gut microbiota on mental health could pave the way for new therapeutic approaches in the future.

Keywords: *Probiotics. Psychological Disorders. Gut-Brain Communication. Intestinal Microbiota.*

1. Introdução

A ideia de que os alimentos podem oferecer bactérias benéficas à saúde apareceu pela primeira vez formalmente na virada do século XX sendo nomeada de probióticos. Elie Metchnikoff notou que a população de um local na Bulgária possuía maior longevidade em comparação ao restante do país e propôs que o leite fermentado para consumo (leite azedo), bebida ingerida por esse grupo, possuía bactérias (*Lactobacilos*) que estariam relacionadas a uma melhor qualidade de vida, atuando contra os micróbios patogênicos (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; BINNS, 2013; GORDON, 2008). Ele propôs que as bactérias poderiam ser usadas para interferir benéficamente no trato intestinal para a melhora da saúde. Essas descobertas foram as precursoras do movimento de uso disseminado de probióticos, como os iogurtes, a partir da década de 80 (BINNS, 2013).

A comunidade científica atual entende que probióticos são organismos vivos que se consumidos em quantidades corretas, oferecem ao hospedeiro benefícios ao seu bem-estar e saúde. Estudos realizados com animais e humanos demonstraram seus potenciais benefícios para os tratamentos de transtornos mentais ao relacionar as disfunções gastrointestinais como uma de suas etiologias (BRAVO *et al.*, 2011; WILEY *et al.*, 2017; LIANG; WU; JIN, 2018). Contudo, os estudos ainda devem aprofundar-se na discriminação de quais as cepas bacterianas cooperam para o bem-estar, assim como avaliar os impactos a longo prazo de seu uso por humanos (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; CRYAN; DINAN, 2012).

Apesar das pesquisas com probióticos terem se iniciado em 1908 com os estudos seminais de Elie Metchnikoff, a primeira vez que a palavra “probiótico” realmente foi utilizada foi em 1965 por Lilley e Stillwell, que atribuíram esse nome a todos os elementos que fossem derivados de micróbios e que tinham capacidade de proliferação. Em 1989, Roy Fuller associou a esse conceito a noção de que os probióticos teriam a possibilidade de oferecerem benefícios ao hospedeiro. Nos dias atuais, compreende-se que os probióticos são microrganismos vivos que oferecem efeitos positivos quando utilizados corretamente (ANUKAN; REID, 2007).

Apenas em 2000, o termo “microbioma” foi empregado por Joshua Lederberg, para se referir ao conjunto de microrganismos benéficos, patógenos ou comensais que vivem no corpo humano exercendo influências sobre este (CARDOSO, 2015). Por sua vez, o termo prebióticos, como são chamados os alimentos que não são digeríveis, porém servem de alimentos para os microrganismos no intestino, aparece inicialmente em 1995 nos estudos de Glenn Gibson e Marcel Roberfroid. Quando um probiótico e um prebiótico são combinados em um produto, ele é chamado de simbiótico. Essa combinação pode ser benéfica, pois o probiótico se adapta ao substrato prebiótico antes do consumo, favorecendo sua interação no corpo. Isso demonstrou ser uma vantagem competitiva para o probiótico se ele for consumido juntamente com o prebiótico. (SAAD, 2006).

Os avanços da ciência seguiram observando que o corpo humano é um superorganismo e que possui até 10 trilhões de microrganismos, dentre eles bactérias (benéficas e malélicas), arqueas, fungos, vírus e protozoários. Eles habitam, em sua maior parte, a pele e o trato gastrointestinal, mas também estão presentes nas vias

respiratórias, urinárias e reprodutivas. Os microrganismos presentes no trato gastrointestinal são os de maior destaque e importância nos indivíduos, e calcula-se que existam até mil diferentes gêneros microbianos neste sistema (SMITH; WISSEL, 2019; LIANG; WU; JIN, 2018; BAILEY et al., 2011). Este trabalho irá focar nestes que são denominados de microbiota intestinal.

Até 1920, os benefícios e os malefícios que os microrganismos exerciam nos seres humanos eram considerados somente em relação à saúde física. Os estudos que tratavam dos impactos do trato intestinal na atividade do cérebro foram muitos, iniciando-se em meados do século XIX, embora não tenham redundado em sucesso. Os precursores nesse assunto foram Claude Bernard, Ivan Pavlov, William Beaumont, William James e Carl Lange. O primeiro a apresentar essa relação claramente foi Ivan Pavlov, ele notou que intervenções sensoriais (como odores) eram suficientes para ocasionar a ativação de secreções gástricas, não dependendo da relação direta com a ingestão de alimentos, a esse processo nomeou de fase cefálica (FILARETOVA; BAGAEVA, 2016).

Após essa descoberta, muitos estudos se debruçaram para compreender o mistério dessa ligação. Em 1936, o médico Hans Selye, conhecido por estabelecer o conceito de estresse, notou que o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA) desempenhava um papel importante na reação ao estresse. Através de suas análises, observou a forte relação do hipotálamo na resposta ao estresse, atuando como o elo entre o córtex cerebral e o sistema endócrino. Desta relação, percebeu a presença do excesso de hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH) como causador da hipertrofia adrenal ao estresse (FILARETOVA; BAGAEVA, 2016). Isto é, suas pesquisas seguiram demonstrando a relação da atividade do cérebro como elemento etiológico das disfunções fisiológicas.

No final da década de 1980, em uma das pesquisas pioneiras a respeito de experiências afetivas intensas em associação com a microbiota intestinal, Lencner e sua equipe observaram que, no momento do lançamento, astronautas apresentavam um pico de estresse alto que refletia na redução das populações de bactérias benéficas mensuradas na saliva e nas fezes (SMITH; WISSEL, 2019). Outros estudos seguiram demonstrando a ligação do estresse com alterações da microbiota intestinal, como a redução da colonização por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (BAILEY; COE, 1999; O'MAHONY et al., 2009). Posteriormente, foi determinado que a reversão destas alterações pode ser facilitada por intervenções probióticas (SANDERS, 2011).

Em 2005, houve um marco nos avanços dessas pesquisas. Sudo et al. (2005) demonstraram que linhagens de camundongos livres de germes, quando submetidos a estresse de restrição, exibiram alta atividade no eixo HPA, ocasionando maior liberação de ACTH em relação aos controles. Esses impactos foram extintos através da monocolonização intestinal por *Bifidobacterium infantis*. O mesmo ocorreu com os sintomas relacionados à ansiedade. Os resultados foram mais intensos conforme a intervenção fosse mais precoce. Esse estudo estimulou o aprofundamento das pesquisas seguintes, que se dedicaram a avaliar o que e como ocorre a relação do microbioma intestinal com Sistema Nervoso Central (SNC) (MAYER et al., 2014; SUDO et al., 2005).

Ainda em 2005, Logan e Katzman (apud DINAN; STANTON; CRYAN, 2013) foram os primeiros a sugerir uma associação de probióticos específicos como tratamento auxiliar da depressão. A partir do dado de que 30% dos pacientes depressivos desenvolvem síndrome do intestino irritável, que seria um dos impactos fisiológicos que a depressão poderia ocasionar. Esta mesma síndrome demonstra também ter a sua prevalência aumentada com o uso abusivo de antibióticos.

2. Relação da microbiota intestinal e transtornos psicológicos/processos cognitivos.

O primeiro contato que os indivíduos têm com os microrganismos ocorre ainda no útero. O desenvolvimento da microbiota do feto está intimamente ligada à mãe, à sua alimentação, ao seu estado emocional e orgânico e à utilização ou não de certos medicamentos (LIM; WANG; HOLTZ, 2016). A colonização única do microbioma intestinal de cada ser humano, entretanto, tem início logo após o nascimento e ocorre quase que simultaneamente com o desenvolvimento do seu cérebro. (LIANG; WU; JIN, 2018).

A microbiota, especialmente nos primeiros três anos após o nascimento, é mais suscetível a mudanças, pois é durante esse período que ela se desenvolve e alcança padrões similares aos de um adulto. Cuidados adequados são necessários para promover um desenvolvimento saudável da microbiota e do cérebro, o que inclui o controle de causas externas como o uso excessivo de antibióticos, infecções e o estresse psicológico, como o afastamento da mãe ou outras situações traumáticas (O'MAHONY *et al.*, 2009; BORRE *et al.*, 2014; LIM; WANG; HOLTZ, 2016; SMITH; WISSEL, 2019).

Sabe-se que, no intestino, são os microrganismos que ocupam quase 100% do seu peso, restando pouco mais de 5% para as células intestinais. O intestino, portanto, serve de moradia e viabiliza suprimentos aos microrganismos, enquanto estes constituem a microbiota intestinal que concorre para o bom funcionamento gastrointestinal. O intestino é conhecido como segundo cérebro, em função da quantidade de neurônios presentes em seus tecidos, e por ser capaz de trabalhar sem depender necessariamente do cérebro. No Sistema Nervoso Entérico (SNE), também estão presentes neurotransmissores e compostos neurais que oferecem autonomia em relação ao SNC (LIANG; WU; JIN, 2018).

Acredita-se que as influências são bidirecionais, tanto SNC para a microbiota intestinal quanto da microbiota intestinal para o SNC. Estudos de como essa relação funciona estão surgindo e uma das hipóteses de maior consenso é que eles se conectem através do eixo intestino-cérebro (CRYAN; DINAN, 2012; WILEY *et al.*, 2017). Desta forma, também é facilitada a comunicação bidirecional com o SNE, que está de fato presente no trato gastrointestinal, e consegue realizar seu papel separadamente do SNC no que diz respeito ao controle da composição intestinal e da motilidade gastrointestinal (LIANG; WU; JIN, 2018; CRYAN; DINAN, 2012; SMITH; WISSEL, 2019).

Bravo *et al.* (2011) demonstraram em uma pesquisa a ligação direta do nervo vago nesta comunicação bidirecional. Ao realizar uma vagotomia, os efeitos de ansiedade e depressão em camundongos foram eliminados, da mesma forma que cessaram os efeitos ansiolíticos do probiótico estudado. Notou-se, então, que a integridade do correto funcionamento do nervo vago é essencial para a colonização e para os efeitos de bactérias benéficas e patogênicas nos processos psicológicos.

A microbiota intestinal, então, segue demonstrando em estudos ter funções para além do bom funcionamento do sistema digestório. Ela se comunica e interfere nos sistemas imunológico, endócrino e nervoso, sendo assim, entende-se que uma disfunção no trato intestinal pode impactar essas diferentes áreas do corpo humano (SUDO *et al.*, 2005; BINNS, 2013; LIANG; WU; JIN, 2018; BAILEY *et al.*, 2011). Todos os impactos emocionais vividos pelo hospedeiro podem interferir na saúde da sua microbiota por intermédio do eixo intestino-cérebro (LIANG; WU; JIN, 2018).

Os avanços nas pesquisas evidenciam que os transtornos mentais estão cada vez mais enraizados em problemas que se relacionam com a microbiota intestinal. Transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos, transtornos de estresse pós-traumático, ataques de pânico e até doenças neurodegenerativas, como a demência de Alzheimer e a Doença de Parkinson mostram ligação com disfunções na microbiota intestinal e a melhora considerável ou reversão dos quadros sintomáticos por meio do uso de suplementos probióticos. Doenças neurológicas, como epilepsia e enxaqueca, também aparecem em pesquisas relacionadas à microbiota intestinal (LIANG; WU; JIN, 2018).

Animais livres de germes demonstram sintomas parecidos com de ansiedade e esses comportamentos desaparecem quando há a intervenção com probióticos. Os pesquisadores criaram camundongos em condições livres de germes, comparando-os com camundongos criados em condições convencionais. Os camundongos livres de germes apresentaram déficits na interação social e no reconhecimento social, acompanhados por alterações na expressão de genes relacionados à plasticidade cerebral e à neurotransmissão em regiões cerebrais envolvidas no comportamento social. Esses resultados sugerem que a ausência de uma microbiota intestinal normal afeta negativamente o desenvolvimento do cérebro em relação às habilidades sociais, corroborando a hipótese de que uma microbiota saudável é essencial para o desenvolvimento normal de comportamentos sociais em camundongos. (DESBONNET *et al.*, 2014).

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou 40 pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo maior de acordo com o DSM-IV. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o grupo de intervenção recebeu um probiótico composto por *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum*, enquanto o grupo controle recebeu um placebo. Os pacientes foram avaliados no início do estudo e após 8 semanas de intervenção, utilizando o Inventário de Depressão de Beck e exames laboratoriais para avaliar os parâmetros metabólicos. O grupo de intervenção mostrou uma redução significativa nos sintomas de depressão e ansiedade (5,7%), em comparação com o grupo controle (1,5%). Além disso, houve uma melhora significativa nos níveis de glicose no sangue, insulina, perfil lipídico e alguns marcadores inflamatórios. Os resultados indicaram que a administração de probióticos pode ser uma estratégia promissora no tratamento de pacientes com TDM (AKKASHEH *et al.*, 2016).

De acordo com a revisão de Bostanciklioğlu (2019), estudos têm demonstrado que a disbiose intestinal pode estar associada com a inflamação crônica do cérebro e a produção de substâncias tóxicas que podem levar à morte neuronal. Esses processos estão relacionados com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. Além disso, a disbiose intestinal pode levar a uma redução na produção de neurotransmissores importantes para o funcionamento cerebral, como a dopamina e a serotonina, que também estão associados com essas doenças. Estudos também sugerem que a microbiota intestinal pode afetar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de agentes tóxicos no cérebro e contribuindo para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Kazemi *et al.* (2019) conduziram um ensaio clínico duplo-cego para comparar o efeito da suplementação com o probiótico e o prebiótico na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI). Composto por 81 participantes com idade média de 36,5 anos e com uma média de duração de depressão de 2,27 anos. Os participantes foram

divididos em três grupos: probiótico, prebiótico e placebo. No grupo que recebeu o probiótico, o valor médio da Escala de Depressão de Beck diminuiu de 17.39 para 9.1 após as 8 semanas de intervenção. Já no grupo placebo, o valor médio aumentou de 18.18 para 15.55 e no grupo prebiótico diminuiu de 19.72 para 14.14. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,042$), indicando que a intervenção com probióticos foi eficaz na redução da depressão em comparação ao placebo e ao grupo prebiótico.

Nas pesquisas ficou estabelecida uma relação entre o aumento da frequência e intensidade de sintomas gastrointestinais com a depressão e ansiedade em humanos. Os pesquisadores observaram que, nos camundongos tratados, os níveis de corticosterona induzidos pelo estresse e os comportamentos relacionados à depressão foram reduzidos. No entanto, essas mudanças foram anuladas após a realização da vagotomia, o que sugere que os metabólitos microbianos interagem com o cérebro por meio das fibras aferentes vagais (BRAVO *et al.*, 2011). Os medicamentos para tratar esses sintomas em geral envolvem o controle de um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, cujo objetivo é diminuir as citocinas pró-inflamatórias. Apesar do êxito nos controle dos comportamentos, há possíveis malefícios quando utilizado por longo prazo (por exemplo, dependência), além de não tratar de fato a base do problema, que seriam desequilíbrios na microbiota intestinal (SMITH; WISSEL, 2019).

O tratamento feito com probióticos para o mesmo intuito atua diminuindo as citocinas pró-inflamatórias, mas também aumentam a citocina anti-inflamatória Interleucina 10 (IL-10), limita as ações do eixo HPA, colaborando para o restabelecimento da barreira intestinal, entre outras funções, como facilitar o transporte de moléculas neuroativas, como o GABA e a serotonina (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

Foi demonstrado que probióticos, prebióticos e antibióticos podem contribuir para a melhora de distúrbios comportamentais em pessoas com transtornos do espectro autista. No entanto, é importante ressaltar que o estudo não pôde determinar uma relação de causa-efeito entre o uso dessas intervenções e a melhora dos distúrbios comportamentais. O estudo forneceu evidências preliminares sobre a possível eficácia dessas intervenções, mas são necessários mais estudos bem controlados e randomizados para estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia dessas intervenções no manejo dos distúrbios comportamentais em pessoas com transtornos do espectro autista (CRITCHFIELD *et al.*, 2011).

A ação da serotonina é conhecida como parte importante de uma boa saúde física e psicológica, porém a sua influência sobre a saúde gastrointestinal ainda está sendo explorada. Cerca de 90% da serotonina do corpo humano é encontrada no trato intestinal e a parte que é produzida no intestino tem relação com o amadurecimento do sistema nervoso (SUDO, 2014). Além disso, alguns estudos com roedores indicam que a estimulação de serotonina no SNE é ligada à sua neurogênese e neuroproteção. Existem evidências crescentes sugerindo uma possível associação entre a saúde do intestino e transtornos afetivos, como ansiedade e depressão. Alguns estudos têm relatado uma maior prevalência de distúrbios intestinais, como síndrome do intestino irritável, disbiose do microbioma e inflamação intestinal, em indivíduos com transtornos afetivos. Mediante a avaliação prévia com o intuito de identificar os níveis de serotonina no organismo, uma introdução controlada de serotonina pode ser eficiente no tratamento de manifestações psicológicas relacionadas ao SNE (SMITH; WISSEL, 2019).

Além da Serotonina, outro componente químico que está relacionado com a ansiedade e depressão é o GABA, um neurotransmissor inibitório que, quando em baixos níveis, conduz a um aumento nos sintomas de transtornos de ansiedade e depressão. Alguns antidepressivos agem para restaurar o equilíbrio de GABA no SNC, como também os benzodiazepínicos, que se ligam a receptores de GABA aumentando seus efeitos. Algumas bactérias já foram identificadas por produzirem naturalmente GABA (por exemplo, como *Lactobacillus rhamnosus*: LJ-B1). O uso de LJ-B1 demonstrou a mesma alteração na atividade do GABA comparado a roedores sob ansiolíticos e benzodiazepínicos (BRAVO *et al.*, 2011).

Determinadas bactérias, então, podem secretar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e neurotransmissores (por exemplo, GABA), os primeiros provocam nas células neuroendócrinas a transformação de aminoácidos em serotonina, comunicando-se com o cérebro através de ações do SNE. Os neurotransmissores por sua vez influenciam as células do intestino a liberar moléculas moduladoras da sinalização neural na via de neurometabólicos (BRAVO *et al.*, 2011; SMITH; WISSEL, 2019). O estabelecimento de intervenções exclusivamente através da dieta pode ser uma opção, todavia demandam mais estudos que visem identificar alimentos positivos e maléficos para estas populações de bactérias, assim como os impactos de excessos e carências. Dessa forma, facilitariam a adequação a qualquer indivíduo, visto que os padrões alimentares são distintos, por exemplo, entre idades e culturas (LIANG; WU; JIN, 2018).

Como mais de 90% da Serotonina e 50% da dopamina são produzidas no intestino (SUDO, 2014), isto significa que a microbiota intestinal pode, assim como o cérebro, produzir neurotransmissores. Bactérias, como algumas cepas de *Bacillus*, já foram associadas à produção de acetilcolina e catecolaminas. Desta forma, uma intervenção clínica permitirá o estímulo para a saúde e bem estar através da intervenção intencional na dieta, a fim de aumentar as populações de microrganismos benéficos, como esta cepa, e diminuir os patogênicos (LIANG; WU; JIN, 2018; WISSEL, 2018).

Alguns estudos já revelam que bactérias têm influências nesses processos e que o estabelecimento de uma microbiota entérica desequilibrada no início da vida, pode desencadear problemas futuros no âmbito emocional e cognitivo (WILEY *et al.*, 2017). Sintomas parecidos como fadiga e distanciamento social são facilmente observados quando há contaminação com bactérias patogênicas em indivíduos (LIANG; WU; JIN, 2018; BRAVO *et al.*, 2011).

O mesmo se aplica a processos cognitivos. Funções cognitivas e a interação social também já aparecem em pesquisas relacionadas à ação da microbiota intestinal. A ansiedade social frente a uma nova rotina ou a fobia social, assim como prejuízos na formação de memória de trabalho, foram relacionados a uma disfunção na microbiota intestinal (LIANG *et al.*, 2015; LIANG; WU; JIN, 2018; GAREAU *et al.*, 2011). Ter e manter um microbioma composto em maior parte por bactérias benéficas pode também colaborar com a interação social do hospedeiro. Algumas cepas de bactérias que exercem efeitos ansiolíticos em seus hospedeiros, promovem a exploração do meio ambiente. As interações sociais são mais prováveis de ocorrer quando os comportamentos exploratórios são aprimorados e os comportamentos ansiosos são diminuídos (DESBONNET *et al.*, 2014). O que difere das atitudes dos camundongos livres de germes, que preferem passar mais tempo sozinhos a socializar (SMITH; WISSEL, 2019; DESBONNET *et al.*, 2014; WISSEL, 2018).

Camundongos livres de germes, predominantemente do sexo masculino, demonstraram déficits sociais relevantes. Um estudo analisou os efeitos de

intervenções na microbiota após o período de desmame em camundongos livres de germes, ou seja, fora de janelas do desenvolvimento. Estes animais exibiam comportamentos antissociais, como evasão social, movimentos repetitivos e manutenção rígida de rotinas, ao invés de motivação para explorar o ambiente e se relacionar com outros camundongos. Após a colonização de bactérias benéficas, observou-se a melhora desses comportamentos sociais, demonstrando a flexibilidade da microbiota. Entretanto, não se notou mudanças positivas na cognição social, verificada através do comportamento dos camundongos que mensurava a cognição social (DESBONNET *et al.*, 2014).

3. Estresse, morte neuronal, uso de antibióticos e os impactos na relação *mind-gut*.

O eixo HPA, como o meio utilizado para a troca de informações na via neuroendócrina, está intimamente ligado ao processo de resposta ao estresse. O estresse ativa o HPA que libera hormônios no corpo e pode afetar a barreira intestinal, facilitando a saída de moléculas como lipopolissacarídeo na corrente sanguínea, a consequência desse escape resulta em ativação da resposta imune, aumentando os níveis de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1) (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; SANTOCCHI *et al.*, 2016; BAILEY *et al.*, 2011). Quando o indivíduo é submetido a uma situação de estresse, o cortisol é ativado e regulado pelo cérebro através do HPA, sendo capaz de estimular o fluxo de citocinas, isto é, ativando o sistema imune (CRYAN; DINAN, 2012). Dessa forma, o estresse psicológico e a alimentação desregulada afetam a saúde negativamente, tanto na esfera psíquica quanto na física, criando um ambiente propício ao surgimento de alergias alimentares (CALLAGHAN, 2017; GAREAU *et al.*, 2011).

A microbiota intestinal é crucial para o desenvolvimento e funcionamento do HPA (SUDO, 2014; GAREAU *et al.*, 2011). A colonização do intestino é feita em janelas críticas do desenvolvimento, como no início da vida. Quando há disfunções na microbiota, o amadurecimento do HPA não ocorre corretamente (SUDO *et al.*, 2005; LIANG; WU; JIN, 2018). Tanto o estresse quanto o uso de antibióticos perturbam a microbiota intestinal. O uso abusivo de antibióticos, por exemplo, diminuiu a colonização de *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são os gêneros de bactérias que aparecem com maior destaque nas pesquisas como associados à melhora de sintomas psicológicos e comportamentais da ansiedade e da depressão. Contudo, existem variados tipos de cepas dentro de cada gênero e não são todas que concorrem em benefícios para o hospedeiro (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; LIANG; WU; JIN, 2018). Por esse e outros motivos, são necessários estudos que visem a identificar cepas específicas de bactérias para cada tratamento (MAYER *et al.*, 2014). Desta forma, o uso racional de antibióticos, por exemplo, evitando os de amplo espectro, mas usando antibióticos mirando apenas nas cepas patogênicas, pode contribuir para diminuir os efeitos deletérios dos prejuízos das colonizações bacterianas benéficas.

Gareau *et al.* (2011) também identificaram que, ao expor camundongos a um estresse duradouro (escassez de água, uma das formas mais comuns de estresse psicológico em camundongos), houve o crescimento expansivo de bactérias patogênicas, o que veio acompanhado de déficits no funcionamento da memória. Pesquisas como essa vêm demonstrando a relação da saúde mental e do comportamento humano com o estresse, que não se dá somente como uma resposta fisiológica, mas pode apoiar no restabelecimento psíquico e orgânico após episódios de alterações sociais estressantes.

O processo de formação de neurônios, também chamado de neurogênese, tem como principal apoiador o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC). O FNDC tem influência sobre alguns neurônios do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico, colaborando com a preservação dos neurônios já existentes e incentivando o aumento e especificidade de novos neurônios e sinapses (SMITH; WISSEL, 2019). Assim como a neurogênese, a morte celular programada (apoptose) também se encontra ligada à microbiota intestinal. Ou seja, o FNDC é uma neurotrofina intimamente relacionada no desenvolvimento e sobrevivência neuronal (LIANG; WU; JIN, 2018), e depende da microbiota intestinal para um correto funcionamento, como será abaixo demonstrado.

Smith e Wissel (2019) relatam duas pesquisas que relacionam o papel da microbiota intestinal nos impactos do FNDC no SNC. Por exemplo, ter um microbioma favorável, fazendo uso de probióticos e diminuindo a concentração de bactérias patogênicas, se relacionou a um aumento da secreção do FNDC e da conduta exploratória em camundongos. A grande concentração de bactérias patogênicas apareceu em uma outra pesquisa relacionada a uma menor quantidade de FNDC no hipocampo de camundongos, por sua vez associado a desempenhos mais ansiosos e deprimidos. Na esfera cognitiva, demonstraram dificuldades em atividades simples de memória de trabalho e não-espacial (GAREAU *et al.*, 2011). À medida que foi feito o uso de probióticos (*Bifidobacterium longum*), notou-se que estes comportamentos ansiosos e deprimidos foram abrandados, semelhante aos submetidos a antidepressivos. Baixos níveis de FNDC aparecem nos estudos de forma recorrente associado a distúrbios psicológicos, como esquizofrenia e depressão (LIANG *et al.*, 2015), os animais livres de germes demonstraram diminuição no FNDC, que, logo foi restabelecido pela introdução de probióticos (SUDO *et al.*, 2005; LIANG; WU; JIN, 2018).

O uso de prebióticos específicos apareceu relacionado ao aumento de FNDC no cérebro, contudo não há muitas pesquisas que prosseguiram em estudar esse ponto que parece promissor (MAYER *et al.*, 2014), visto que seria uma via adicional para estimular a formação de novos neurônios intencionalmente.

Sabe-se que o intestino, mais especificamente o trato gastrointestinal, é o maior órgão imunológico do corpo humano, incluindo até 80% de células que fabricam os anticorpos. Em razão disto, a disfunção na microbiota intestinal possui estreita relação com déficits imunológicos. A imunidade da parede intestinal por si só é essencial ao correto funcionamento do sistema imunológico como um todo (LIANG; WU; JIN, 2018; BINNS, 2013). A microbiota intestinal saudável auxilia nas respostas imunes do organismo, sendo uma ponte que induz os monócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias moderadas, como IL-1b, IL-17, IFN-g, e a liberarem citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, tornando a resposta imunológica mais eficiente (LIANG; WU; JIN, 2018; LIANG *et al.*, 2015).

Grupos de bactérias estão sendo identificadas pelo seu poder de interferir no SNC liberando compostos neuromoduladores e de influenciar o sistema imunológico em nível molecular, ou seja, liberando citocinas pró e anti-inflamatórias capazes de intervir no desempenho do SNC (WISSEL, 2018). Esse é um processo que demanda tempo e estudos mais profundos. Porém na disbiose, por exemplo, o aumento agressivo de bactérias patogênicas no intestino foi associado ao crescimento de aberturas na parede intestinal e da barreira hematoencefálica (BHE), tornando a infiltração microbiana maior e mais recorrente (SMITH; WISSEL, 2019). O vazamento de patógenos através da parede intestinal estimula a ativação imune que pode impactar no funcionamento do SNC (O'MAHONY *et al.*, 2011).

O estresse crônico pode afetar também a barreira intestinal, ocasionando fissuras e sendo capaz até de arrebatá-la, o que faz crescer a circulação de partes da parede celular bacteriana imunomoduladora, como o lipopolissacarídeo. A situação pode ser normalizada através da utilização de probióticos (SANDERS M. E., 2011). A alimentação ainda demonstra ser a principal fonte por onde é possível obter uma microbiota saudável e modificá-la, caso haja alguma disfunção. (CRYAN; DINAN, 2012). Ter e manter a microbiota saudável reduz os impactos do estresse no indivíduo, da mesma forma, ter a microbiota abundante em patógenos pode facilitar os transtornos ligados ao estresse (LIANG; WU; JIN, 2018; BAILEY et al., 2011). O manejo de *Lactobacillus criminis* demonstrou potencial para bloquear o escape da BHE, como também modular o eixo HPA, quando estimulado pelo estresse, reforçando a relevância o eixo intestino-cérebro na articulação da reação ao estresse (CRYAN; DINAN, 2012).

4. Conclusão.

Com essas informações é possível iniciar uma nova forma de analisar os impactos das bactérias no organismo humano, sejam elas benéficas ou patogênicas, deixando de ser enxergadas como meras inquilinas, mas como coadjuvantes no amadurecimento ao decorrer da vida, tanto na esfera psíquica quanto na física, entendendo que uma microbiota alterada pode ser um fator de risco direto para doenças mentais (LIANG; WU; JIN, 2018; SMITH; WISSEL, 2019; WILEY et al., 2017). As pesquisas que relacionam a microbiota intestinal com distúrbios mentais ou neurológicos não estão consolidadas, entretanto, diante dos dados obtidos até o momento, é esperado para um futuro próximo que novos aprofundamentos sejam realizados a fim de se esclarecer os reais impactos benéficos e maléficos que a microbiota intestinal exerce nos seres humanos.

Mudanças na alimentação como a restrição do glúten, carboidratos de cadeia simples, caseína e outros alimentos considerados nocivos à flora intestinal, e que consequentemente influenciariam os comportamentos, vêm sendo testadas. A dieta cetogênica (DC), baixa em carboidratos, média em proteínas e alta em gorduras, aparece como uma grande proposta de intervenção para o tratamento de distúrbios do desenvolvimento neurológico. Estudos vêm revelando que a DC modifica o metabolismo celular neural por meio da substituição do fornecimento de energia para o cérebro, que passa da glicose para corpos cetônicos, que surgem a partir das gorduras (LEE et al., 2018).

Uma pesquisa com 733 pais de crianças com convulsões mostrou que a DC pode ser benéfica em comparação a outras intervenções na melhoria das convulsões, na comunicação, no sono, no humor, na atenção e no comportamento (FRYE et al. 2011, apud LEE et al., 2018). Embora obtenha resultados relevantes, as consequências da DC precisam ser avaliadas a longo prazo, para verificar o efeito do tratamento crônico no futuro da criança, ou se somente restringe-se a uma mudança transitória. Apostar em intervenções durante as janelas de desenvolvimento pode ser uma estratégia promissora de pesquisa para mudanças mais duradouras, embora estudos previamente citados indicam que há a possibilidade de mudanças fora destas janelas de desenvolvimento. Também é preciso que sejam feitos estudos com amostras maiores e mais representativas (LEE et al., 2018)

O microbioma amadurece juntamente com o desenvolvimento neurológico. Isso significa que é possível que existam janelas de desenvolvimento que se esbarram ao longo do tempo, ocasionando momentos mais propícios a alterações. Situações causadoras de estresse fisiológico e emocional nos primeiros anos de vida podem

causar grandes influências no microbioma e no cérebro e, caso a intervenção ocorra tardiamente, as consequências dessas alterações dificultariam as intervenções (SMITH; WISSEL, 2019).

Entende-se que esperar pela generalização dos efeitos da microbiota intestinal para então controlá-la, configura-se em uma utopia. Visto que ela é única em cada indivíduo e, portanto, as implicações seriam distintas. Todavia, quanto mais estudos existirem, mais próxima a ciência estará de esclarecer a sua dinâmica e oferecer propostas para aplicação clínica. O atual estilo de vida do ser humano trouxe mudanças significativas quando comparadas ao estilo de vida antes da Revolução Industrial. Novos alimentos, novas rotinas, aumento do estresse, entre outras alterações, foram algumas destas mudanças (LIANG; WU; JIN, 2018).

É inegável que a modernidade trouxe muitos benefícios aos seres humanos: a tecnologia proporcionou maior conforto, facilitando a comunicação; o número de empregos aumentou; e o poder de consumo também. Todavia, quando se entende os reflexos que o ambiente externo e o estilo de vida têm no corpo humano, é possível notar que as mudanças de alimentação, o estilo de vida moderno, a migração da população rural para a urbanização, o aumento de consumo de medicamentos, acarretaram potencialmente em mudanças no microbioma intestinal (LIANG; WU; JIN, 2018). Vemos um exemplo na diminuição de bactérias que degradam fibras e o aumento das que degradam gordura e proteína nos indivíduos modernos. Cada alimento ingerido promove a multiplicação de microrganismos distintos (KOH et al., 2016).

Os hábitos diários da sociedade moderna vêm se alterando. Hoje é comum as pessoas se alimentarem mais na rua do que em casa. É perceptível o aumento do consumo de lanches rápidos no dia a dia do cidadão moderno. Os alimentos frescos podem não estar tão presentes na rotina, pois estragam rápido e não há tempo diário para a preparação de alimentos. As opções para quem ainda tenta manter uma dieta saudável, é comprar comidas congeladas ou contratar alguém para cozinhar, contudo o mais comum é comprar alimentos “frescos” industrializados, como saladas de frutas, verduras e legumes fraccionados. Os adoçantes industrializados também prometem uma vida mais saudável, contudo alguns estudos sugerem que sacarina, sucralose e aspartame (os adoçantes artificiais mais comuns) alteram a microbiota intestinal e em grande quantidade podem gerar intolerância à glicose (LIANG; WU; JIN, 2018).

É possível entender essas mudanças nos hábitos alimentares como parte do processo de modernização da sociedade. Então, indústrias nasceram e se multiplicaram, a produção tornou-se grande e a demanda passou a ser também. Os locais de trabalho não estão mais no campo, agora eles são em locais cobertos. Os contatos saudáveis com os microrganismos do ambiente, do solo, da água pura, são cada vez menores (LIANG; WU; JIN, 2018).

As modificações na alimentação e nos hábitos foram aos poucos cessando a oportunidade do homem moderno de obter alimentos ricos em probióticos de forma natural e de entrar em contato com microrganismos ambientais, como o solo que possui fungos e bactérias benéficas ao homem. Consequentemente, a microbiota foi se modificando aos poucos (LIANG; WU; JIN, 2018). A alimentação rica em fibras como o amido resistente, também chamadas de carboidratos acessíveis para a microbiota, cedeu lugar a uma alimentação dominada por açúcar, sal e gordura, além de alimentos cheios de sacarose e frutose, compostos que contribuem para a síndrome do intestino irritável. As fibras são os melhores suprimentos para as bactérias intestinais, e por isso são considerados prebióticos, contribuindo assim para o melhor funcionamento do corpo humano (KOH et al., 2016).

Essa transformação pode ser notada também através da observação dos números epidemiológicos, isto é, a quantidade cada vez mais crescente de pessoas com intolerâncias alimentares, por exemplo, as intolerâncias ao glúten e à lactose. Coincidentemente, no lugar das doenças infecciosas, houve uma maior prevalência de transtornos mentais (como ansiedade e depressão), doenças neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson), doenças cardiovasculares, diabetes e doenças autoimune (LIANG; WU; JIN, 2018).

Este aumento da prevalência de transtornos mentais e condições neurológicas acompanhou as alterações que a microbiota intestinal seguiu sofrendo devido às mudanças trazidas pela modernidade. Devido a isso as hipóteses como a dos “velhos amigos”, teoria do intestino permeável, e da microbiota intestinal tem sido estudada e testada para esclarecer o funcionamento desta ligação entre microbiota intestinal e transtornos psicológicos (LIANG; WU; JIN, 2018).

A hipótese dos “velhos amigos” sugere que a falta de exposição a microrganismos benéficos ao longo da vida pode levar a problemas de saúde mental. Ela propõe que, ao longo da evolução humana, desenvolvemos uma relação simbiótica com certas bactérias e outros microrganismos que habitam nosso corpo e ambiente. A ausência desses “velhos amigos” pode interferir no desenvolvimento adequado do sistema imunológico e no funcionamento saudável do cérebro, o que pode contribuir para distúrbios psicológicos (LIANG; WU; JIN, 2018).

A teoria do intestino permeável sugere que uma permeabilidade aumentada do revestimento intestinal pode permitir a passagem de toxinas e substâncias prejudiciais para a corrente sanguínea. Essas substâncias afetariam o funcionamento do cérebro e contribuiriam para distúrbios psicológicos. Segundo o pressuposto da microbiota intestinal, essa produz substâncias químicas, como neurotransmissores e metabólitos, que podem influenciar o sistema nervoso central e afetar o comportamento na regulação do humor (LIANG; WU; JIN, 2018).

Essas hipóteses oferecem perspectivas interessantes sobre a possível relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental. No entanto, é importante ressaltar que essas hipóteses ainda precisam ser confirmadas por mais pesquisas e estudos científicos antes de serem consideradas conclusivas.

Proveniente dessas hipóteses, o desenvolvimento de terapias visando restabelecer o equilíbrio da microbiota têm sido verificadas, como o uso de probióticos, prebióticos, de dietas saudáveis e de transplante de microbiota fecal. No entanto, ainda são demasiadamente escassas para aplicações clínicas generalizadas (LIANG; WU; JIN, 2018; SANDERS, 2011).

De acordo com o que foi apresentado neste trabalho, a descoberta do SNE e dos eixos intestino-cérebro propiciou um maior esclarecimento sobre algumas questões do comportamento humano, entretanto pesquisas devem aprofundar-se em avaliar seus reais impactos em curto, médio e longo prazo de práticas com probióticos e prebióticos. Em um futuro próximo, é possível que o conhecimento acerca das doenças neurológicas passe por uma revolução, através das novas conexões entre bactérias intestinais, neuroinflamação e estados psicológicos. Através de pesquisas sobre estas relações, será viável o desenvolvimento de novas terapias e tornando a avaliação alimentar uma etapa essencial a ser avaliada nos casos (MAYER *et al.*, 2014). Contudo, a cooperação entre psicólogos e microbiologistas ainda é incipiente. A parceria entre esses dois campos tende a gerar resultados ainda mais profícuos (SMITH; WISSEL, 2019).

A psicologia ainda não acomodou o fato de que a maior parte do superorganismo humano é formado pela microbiota e que o microbioma intestinal

possui relevante influência nos processos psicológicos, cognitivos e afetivos. Esses microrganismos exercem funções cruciais no desenvolvimento e funcionamento da maioria dos órgãos humanos. Porém, devido às alterações que a modernidade trouxe, a microbiota comensal tem sofrido constantes modificações que podem estar por trás das mudanças e frequências de doenças na atualidade (LIANG; WU; JIN, 2018). As evidências atuais indicam que o comportamento, a neurofisiologia e a neuroquímica podem ser influenciadas de diversas maneiras por meio de intervenções na microbiota intestinal. A possibilidade de uma terapia microbiana do SNC é uma oportunidade considerável e demonstra possíveis resultados benéficos (CRYAN; DINAN, 2012).

As pesquisas que visem entender a complexidade deste processo são essenciais. A compreensão do mecanismo de comunicação do eixo intestino-cérebro é fundamental para a criação de intervenções terapêuticas. Para isso, é essencial que estudos clínicos rigorosos sejam realizados com os psicobióticos, probióticos ou prebióticos que produzam efeitos sobre condições psicológicas, cognitivas ou afetivas (SMITH; WISSEL, 2019). Os desafios das pesquisas futuras podem ser principalmente a diversificação das amostras quanto a variáveis biodemográficas, culturais (LIANG; WU; JIN, 2018). Estes estudos devem focar em identificar cepas específicas e os efeitos da sua utilização a longo prazo, seja na eficácia seja na sua segurança, e em determinar as janelas desenvolvimentais ótimas para as intervenções.

Referências.

ANUKAM, K. C.; REID, G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's observation. **Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology**, Spain, v.1, p. 466-474, 2007.

AKKASHEH, Ghodarz; KASHANI-POOR, Zahra; TAJABADI-EBRAHIMI, Maryam; JAFARI, Parvaneh; AKBARI, Hossein; TAGHIZADEH, Mohsen; MEMARZADEH, Mohammad Reza; ASEMI, Zatollah; ESMAILLZADEH, Ahmad. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 315–320, mar. 2016. DOI 10.1016/j.nut.2015.09.003.

BAILEY, M. T.; COE, C. L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in Infant Rhesus monkeys. **Developmental Psychobiology**, New Jersey, v. 35, n. 2, p. 146-155, Feb. 1999.

BAILEY, M. T. et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.25, n. 3, p. 397-407, Mar. 2011.

BINNS, N. **Probiotics, prebiotics and the gut microbiota**. Belgium: ILSI Europe, 2013. ISBN 2294-5490.

BORRE, Y. E. et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in Molecular Medicine**. Londres, v. 20, n. 9, p. 509-518, Sep. 2014.

BOSTANCIKLIÖĞLU, M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's

disease. **Journal of Applied Microbiology**, v. 127, n. 4, p. 954–967, 1 out. 2019. DOI 10.1111/jam.14264.

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**, USA, v.108, n. 38, p. 16050–16055, Sep. 2011.

CALLAGHAN, B. L. Generational patterns of stress: help from our microbes? **Association for psychological science**, New York, v. 26, n. 4, p. 323-329, Aug. 2017.

CARDOSO, V. M. **O microbioma humano**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

CRITCHFIELD, J. W. et al. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. **Gastroenterology Research and Practice**, Londres, v. 2011, n. 161358, p. 1-8, Aug. 2011.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, Londres, v. 13, p. 701-712, Oct. 2012.

DESBONNET, L. et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. **Molecular Psychiatry**, Londres, v. 19, n. 2, p. 146-148, May. 2014.

DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: a novel class of psychotropics. **Society of Biological Psychiatry**, San Diego, v. 74, n. 10, p. 720- 726, Nov. 2013.

FILARETOVA, L.; BAGAEVA, T. The realization of the brain-gut interactions with corticotropin-releasing factor and glucocorticoids. **Current Neuropharmacology**, Sharjah, v. 14, n. 8, p. 876-881, Nov. 2016.

GAREAU, M. G. et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. **Gut Microbiota**, Londres, v. 60, n. 3, p. 307–317, Mar. 2011.

GORDON, S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. **European Journal of Immunology**, Germany, v. 38, n. 12, p. 3257-3264, Nov. 2008.

KAZEMI, Asma; NOORBALA, Ahmad Ali; AZAM, Kamal; ESKANDARI, Mohammad Hadi; DJAFARIAN, Kurosh. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 522–528, abr. 2019. DOI 10.1016/j.clnu.2018.04.010.

KOH, A. et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, Amsterdam, v. 165, n. 16, p. 165, 1332–1345, Jun. 2016.

LEE, R. W. Y. et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. **Physiology and Behavior**, United States, v. 188, p. 205-211, May. 2018.

LIANG, S. et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. **Neuroscience**, Amsterdam, v. 310, n. 3, p. 561–577, Dec. 2015.

LIANG, S.; WU, X.; JIN, F. Gut-Brain psychology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, Beijing, v. 12, n. 33, p. 1-24, Sept. 2018.

LIM, E. S.; WANG, D.; HOLTZ, L. R. The bacterial microbiome and virome milestones of infant development. **Trends Microbiology**, v. 24, n. 10, p. 801-810, Jun. 2016.

MAYER, E. A. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, Los Angeles, v. 34, p. 15490 –15496, Nov. 2014.

O'MAHONY, S. M. et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. **Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 65, n. 3, p. 263-267, Feb. 2009.

O'MAHONY, S. M. et al. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. **Psychopharmacology**, Berlin, v. 214, n. 1, p. 71-88, Oct. 2011.

Saad, S. M. I. (2006). Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 42(1), 1-17.

SANDERS, M. E. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Pennsylvania, v. 45, suppl. 3, p. S115-S119, Nov/Dez. 2011.

SANTOCCHI, E. et al. Gut to brain interaction in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. **BMC Psychiatry**, Londres, v. 16, n. 183, p. 1-16, Jun. 2016.

SMITH, L. K.; WISSEL, E. F. Microbes and the mind: how bacteria shape affect, neurological processes, cognition, social relationships, development, and pathology. **Perspective on Psychological Science**, United States, v. 14, n. 3, p. 397-418, Apr. 2019.

SUDO, N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 817, p. 177-194, Jul. 2014.

SUDO, N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. **The Journal of Physiology**, Londres, v.558, n. 1, p. 263-275, May. 2004.

WILEY, N. C. et al. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. **Journal of Animal Science**, v. 95, n. 7, p. 3225–3246, Jul. 2017.

WISSEL, E. F. Bacterial strains that impact mood. **Organizational spreadsheet**. Retrieved from <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1wgoYIOZP7uFXIbajj1hu-Pa1O8ql6ZJP4-Y69qcsk0Y/edit#gid=0>, 2018. Acessado em 21/06/2023.