

**MICROBIOTA INTESTINAL, INFLAMAÇÃO E SAÚDE MENTAL: UMA REVISÃO
DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.**
GUT MICROBIOTA, INFLAMMATION AND MENTAL HEALTH: A REVIEW OF
THE SCIENTIFIC EVIDENCE.

AMANDA SANSEARA GOMES PRADO HONORATO

Discente em Nutrição – Universidade Estácio de Sá

SAUL APOLINARIO DE SOUSA NASCIMENTO

Discente em Nutrição – Universidade Estácio de Sá

IVAN SILVA MACHADO JUNIOR

Docente do curso de Educação Física do Centro Universitário São José, Docente da Universidade Estácio de Sá, Mestre em Atividade Física – Universidad Europea del Atlântico

LEONARDO CRYSTOSTOMO DOS SANTOS

Docente do curso de Educação Física do Centro Universitário São José, Docente da Universidade Estácio de Sá, Doutor em Ciências do Desporto - Universidade de Trás-os- Montes e Alto Douro

EMERSON MOREIRA REIS

Docente da Universidade Estácio de Sá, Doutor em Ciências Biológicas – Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão narrativa sobre a relação entre a microbiota intestinal, inflamação e saúde mental, explorando as evidências científicas mais recentes sobre o impacto da disbiose intestinal no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central. O objetivo principal foi sintetizar as evidências da correlação entre o desequilíbrio da microbiota humana e diferentes distúrbios neurológicos, com foco nos transtornos neuropsiquiátricos, processos inflamatórios e potenciais abordagens terapêuticas. A metodologia baseou-se em uma busca sistemática na base de dados PubMed, utilizando termos relacionados à disbiose, inflamação e saúde mental, considerando publicações dos últimos dez anos. Após análise, 24 artigos foram selecionados por sua relevância para o tema. Os resultados indicam que a microbiota intestinal influencia diretamente o eixo intestino-cérebro, sendo determinante na regulação da neurogênese, mielinização e resposta imune, além de desempenhar um papel essencial na maturação microglial. A disbiose intestinal foi associada a transtornos como autismo, esquizofrenia, TDAH, depressão e ansiedade, além de contribuir para a neuroinflamação e comprometimento da barreira hematoencefálica. Estudos apontam que intervenções dietéticas e o uso de probióticos podem auxiliar na regulação da microbiota, reduzindo inflamações sistêmicas e atenuando sintomas psiquiátricos. Conclui-se que o equilíbrio da microbiota intestinal é um fator essencial para a saúde mental e neurológica, e sua modulação pode representar uma estratégia promissora para a prevenção e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para aprofundar os mecanismos envolvidos e viabilizar terapias mais eficazes.

Palavras-chaves: Nutrição, microbiota humana, distúrbios neurológicos, transtornos neuropsiquiátricos, processos inflamatórios e abordagens terapêuticas.

ABSTRACT

This paper presents a narrative review on the relationship between the gut microbiota, inflammation and mental health, exploring the most recent scientific evidence on the impact of gut dysbiosis on the development and functioning of the central nervous system. The main objective was to synthesize the evidence of the correlation between the imbalance of the human microbiota and different neurological disorders, focusing on neuropsychiatric disorders, inflammatory processes and potential therapeutic approaches. The methodology was based on a systematic search in the PubMed database, using terms related to dysbiosis, inflammation and mental health, considering publications from the last ten years. After analysis, 24 articles were selected for their relevance to the topic. The results indicate that the gut microbiota directly influences the gut-brain axis, being decisive in the regulation of neurogenesis, myelination and immune response, in addition to playing an essential role in microglial maturation. Gut dysbiosis has been associated with disorders such as autism, schizophrenia, ADHD, depression, and anxiety, in addition to contributing to neuroinflammation and impairment of the blood-brain barrier. Studies indicate that dietary interventions and the use of probiotics can help regulate the microbiota, reducing systemic inflammation and attenuating psychiatric symptoms. It is concluded that the balance of the gut microbiota is an essential factor for mental and neurological health, and its modulation may represent a promising strategy for the prevention and treatment of neuropsychiatric disorders. However, more research is needed to deepen the mechanisms involved and enable more effective therapies.

Keywords: Nutrition, human microbiota, neurological disorders, neuropsychiatric disorders, inflammatory processes and therapeutic approaches.

INTRODUÇÃO

O Projeto Microbioma Humano (PMH) foi uma iniciativa de investigação do Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos realizada com a colaboração de diversos Institutos de Pesquisa e Universidades que ocorreu entre 2007 e 2016 (Jason Loyd et al, 2016). O foco principal deste projeto foi a caracterização do Microbioma Humano e o estudo das suas variações em função da população, genótipo, doença, idade, nutrição, medicação e meio ambiente (Jason Loyd et al, 2016). Deste então tem aumentado o número de estudos apontando evidências que demonstram o impacto na saúde gerado a partir das alterações no microbioma.

O PMH revelou que a microbiota intestinal humana é altamente complexa e composta por trilhões de microrganismos, cuja composição pode ser influenciada por diversos fatores, tais como: dieta, metabolismo, idade, geografia, estresse, variações sazonais, temperatura, padrões de sono e uso de medicações. O número crescente de estudos cujos resultados evidenciam uma correlação próxima e bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro sugere que desequilíbrios na composição de espécies desta microbiota podem desempenhar papéis cruciais no desenvolvimento, função e distúrbios do sistema nervoso central (Dash et al, 2022). A interação entre a microbiota intestinal e a atividade neuronal envolve múltiplos mecanismos, incluindo vias neurais, endócrinas, imunológicas e bioquímicas (Bruce-Keller et al, 2018).

Os mecanismos subjacentes à interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central estão sendo amplamente investigados e discutidos na literatura. O eixo cérebro-intestino-microbiota inclui, entre outros, o nervo vago, que facilita a comunicação entre o intestino e o cérebro; vias endócrinas que modulam a liberação de hormônios; além das vias imunológicas e bioquímicas que afetam a inflamação e a integridade das barreiras corporais (Morys et al, 2024). A disbiose intestinal é caracterizada por um desequilíbrio na microbiota e tem sido associada a uma variedade de distúrbios neurológicos (Naufel et al, 2023). Os mecanismos propostos para as causas ou agravamento destes distúrbios incluem a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desequilíbrios na liberação de neurotransmissores, inflamação sistêmica e aumento da permeabilidade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica (Yadav et al, 2023).

Durante a pandemia de coronavírus 2019 (COVID-19), houve um aumento significativo na prevalência de distúrbios mentais e neurológicos, cujos estudos científicos revelaram evidências destacando a relevância da microbiota intestinal para a saúde mental, uma vez que o estresse exacerbado, as mudanças na dieta e no estilo de vida durante este período podem ter contribuído para a disbiose intestinal e, conseqüentemente, para o aumento dos distúrbios psiquiátricos (Naufel et al, 2023).

O eixo intestino-cérebro (EIC) desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase e na saúde mental. As interações no EIC vão desde os níveis macroscópicos, envolvendo o sistema nervoso, até sinais moleculares, incluindo metabólitos microbianos, expressão de proteínas de junção apertada e citocinas inflamatórias (Tremblay et al, 2020). A disfunção do EIC tem sido associada a comportamentos ansiosos e depressivos, com ênfase recente nos



aspectos inflamatórios alterados. Estudos recentes em modelos animais mostraram que a alteração da permeabilidade das barreiras intestinal e hematoencefálica, associada à disbiose, pode afetar a função cerebral sob condições de estresse (Yao et al, 2022).

Estudos já demonstraram que durante o desenvolvimento fetal, a colonização inicial do microbioma intestinal ocorre em coordenação com o desenvolvimento do sistema nervoso (Dash et al, 2022). Tais estudos sugerem que a microbiota e seus metabólitos desempenham um papel ativo na regulação do desenvolvimento cerebral precoce. Interrupções nesse processo podem impactar negativamente a funcionalidade cerebral e levar a transtornos neuropsiquiátricos, como transtornos do espectro autista, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e esquizofrenia; além de contribuir para a resistência a medicamentos em indivíduos afetados. (Szligowsky et al, 2020).

A compreensão da disbiose intestinal é crucial, pois seu desequilíbrio representa um fator de risco significativo para esses transtornos. Esta revisão sintetiza evidências que demonstram a influência da disbiose intestinal nos distúrbios mentais e neurológicos, destacando sua importância nas intervenções terapêuticas. Os resultados e evidências descritos nesta revisão contribuem para proposta de um modelo que estabelece um vínculo direto entre a disbiose e a exacerbação do estado inflamatório, resultando em déficits funcionais cerebrais associados aos transtornos neuropsiquiátricos. Com base nas evidências já existentes é possível propor que intervenções dietéticas precoces podem promover o bem-estar mental e que mais pesquisas são necessárias para entender melhor os mecanismos que regem o eixo intestino-cérebro. Esses conhecimentos podem abrir novas abordagens para a fisiopatologia e tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos, oferecendo perspectivas promissoras para a saúde mental e neurológica.

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar, com base nos artigos selecionados, as principais evidências da correlação entre o desequilíbrio na microbiota humana e diferentes distúrbios neurológicos. Tendo como objetivos específicos identificar as evidências já existentes de possíveis efeitos da microbiota: I- desenvolvimento do sistema nervoso, II- nos distúrbios neuropsiquiátricos, III- no tratamento destes distúrbios e IV- nos processos inflamatórios.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa e para sua elaboração foi realizada uma busca direta no PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), devido à sua abrangência e relevância para artigos da área da saúde. Esta busca foi realizada utilizando os seguintes termos: "dysbiosis inflammation mental health" combinados, utilizando operadores booleanos (AND, OR) para refinar os resultados. A estratégia de busca também incluiu sinônimos e termos relacionados, como 'gut microbiota', 'systemic inflammation', 'psychiatric disorders'.

A busca foi limitada a artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2015 a 2024), uma vez que o projeto microbioma humano foi concluído em 2016, para garantir a inclusão de estudos recentes e relevantes. Foram obtidos 63 links para artigos científicos com acesso gratuito como resultado desta busca. Estes artigos foram analisados com base em seus títulos e resumos. Em seguida, foram lidos na íntegra os 24 artigos selecionados nesta análise e que apresentaram relação direta e específica com o tema deste trabalho, ou seja, estudos que investigam a relação entre disbiose, inflamação e saúde mental.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura narrativa foi baseada em 24 artigos científicos publicados entre 2015 e 2024 cujos estudos investigaram a relação entre disbiose, inflamação e saúde mental. Os títulos, os autores, os respectivos objetivos e resultados estão resumidos no quadro 1 apresentado abaixo.

Quadro 1 – Artigos selecionados para compor a Revisão

| TÍTULO | AUTOR | OBJETIVO | RESULTADO |
|---|-----------------------------|---|---|
| Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders | Dash <i>et al.</i> , 2024 | Resumir as evidências recentes sobre como o microbioma intestinal pode influenciar o processo de desenvolvimento cerebral humano inicial e sua associação com os principais transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento, como transtornos do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e esquizofrenia. | Existe uma rede de comunicação bidirecional entre o SNC e o ecossistema do nosso microbioma. Alterações composicionais no microbioma intestinal podem resultar em inflamação sistêmica e neuroinflamação. O microbioma também desempenha um papel essencial no processo de maturação microglial e pode modular a ativação glial no SNC. |
| Stress and the gut-brain axis: an inflammatory perspective | Morys <i>et al.</i> , 2024 | Discutir o impacto dos metabólitos gerados pelos micróbios intestinais na integridade da barreira hematoencefálica (BHE), o envolvimento da exposição ao estresse na permeabilidade da barreira intestinal e outras mudanças na permeabilidade da BHE. Resumir os dados de estudos em animais empregando o potencial terapêutico de manipular a microbiota intestinal por meio de transplante de microbiota probiótico, simbiótico ou fecal no contexto de distúrbios do SNC. | Estudos relatam a permeabilidade alterada da barreira intestinal manifestada por níveis maiores de citocinas e quimiocinas. Alguns estudos apontam que comportamentos ansiosos e depressivos induzidos pelo estresse se correlacionaram com a disbiose da microbiota intestinal. |
| O eixo microbiota-intestino-cérebro no tratamento de distúrbios | Naufel <i>et al.</i> , 2023 | Resumir evidências que demonstram a influência da disbiose intestinal na patofisiologia mental e | A revisão demonstra que evitar a disbiose é essencial para prevenir distúrbios neurológicos. Tratar a |



| | | | |
|--|-------------------------------|--|--|
| neuroológicas e psiquiátricas | | neuroológica. Também exploramos o diagnóstico da disbiose e o potencial da microbiota intestinal como um alvo terapêutico para distúrbios cerebrais. | disbiose intestinal pode diminuir os escores de depressão e ansiedade, além de aliviar os sintomas e a gravidade dos distúrbios neurológicos estudados. O trabalhos citados apontam o potencial e a segurança dos probióticos e prebióticos como adjuvantes na prevenção e tratamento de doenças neurológicas. |
| Maternal sleep deprivation induces gut microbial dysbiosis and neuroinflammation in offspring rats. | Yao <i>et al.</i> , 2022 | Estudar a hipótese de que as alterações na microbiota intestinal das mães podem ser aumentadas em recém-nascidos por meio da transmissão vertical, levando ao comprometimento neuropsicológico. | A a privação de sono materna MSD aumentou a riqueza microbiana e a diversidade em ratos-mãe, com alta abundância de bactérias no filo Firmicutes, e induziu distúrbios na comunidade microbiana e neuroinflamação na prole. |
| Gut microbiota-derived short-chain fatty acids ameliorate methamphetamine-induced depression- and anxiety-like behaviors in a Sigma-1 receptor-dependent manner. | Zhang <i>et al.</i> , 2023 | Estudar a hipótese de que a disbiose microbiana contribui para a ansiedade e depressão induzidas por metanfetamina. | Demonstrou que microbiota intestinal participou da inflamação induzida por metanfetamina e contribuiu para transtornos de ansiedade e depressão. Ácidos graxos de cadeia curta derivados da microbiota podem otimizar a homeostase intestinal e proteger contra ansiedade e depressão. |
| Adolescence and Aging: Impact of Inflammatory Stress and Microbiota Alterations on Brain Development, Aging, and Neurodegeneration | Yahfoufi <i>et al.</i> , 2020 | Estudar as consequências da exposição puberal ao estresse e aos desafios imunológicos na microbiota intestinal, na reatividade imunológica dentro do cérebro e no risco ou resiliência a doenças mentais induzidas pelo estresse e distúrbios neurodegenerativos. Propuseram que o consumo de probióticos durante a adolescência contribui para a prevenção de patologias cerebrais na idade adulta. | Cuidar da disbiose intestinal pode ser uma medida preventiva usada para melhorar a resiliência do cérebro adolescente, com o uso de prebióticos e probióticos para prevenir os efeitos duradouros do estresse e da inflamação no sistema nervoso. |
| Altered gut microbiota profile in patients with | Lin <i>et al.</i> , 2023 | Examinar os resultados do sequenciamento de 16S rRNA para entender a composição da microbiota intestinal em | A flora intestinal é diferente entre PPD e mulheres saudáveis. A disbiose pode influenciar PPD por meio da |

| | | | |
|---|--------------------------------|---|---|
| perimenopausal panic disorder | | pacientes com transtorno de pânico na perimenopausa (PPD). | inflamação imunológica e do metabolismo da via triptofano-quinurenina. |
| Do Bacterial Outer Membrane Vesicles Contribute to Chronic Inflammation in Parkinson's Disease? | Koukoulis <i>et al.</i> , 2024 | Demonstrar que vesículas de membrana externa (OMVs) liberadas por bactérias intestinais como facilitadoras e agravantes da doença de Parkinson (DP), sugerimos que são um mecanismo chave pelo qual as bactérias intestinais mediam a comunicação intercelular e a transferência de compostos imunomoduladores ao redor do corpo, contribuindo para a inflamação sistêmica, neurológica e neurodegeneração. | Vesículas de membrana externa de bactérias Gram-negativas podem contribuir para a DP ao atravessar o lúmen intestinal para desencadear inflamação local, sistêmica e neuroinflamação. |
| Complex Interaction between Resident Microbiota and Misfolded Proteins: Role in Neuroinflammation and Neurodegeneration | González <i>et al.</i> , 2020 | Estudar a relação entre a disbiose e a produção de toxinas com a neurodegeneração. | Doenças neurodegenerativas são compostas por uma mistura de proteínas endógenas e exógenas alteradas e mediadores inflamatórios difusíveis que agem sinergicamente para causar neurodegeneração e demência. Estes determinantes tóxicos parecem ser potencializados pela invasão bacteriana cerebral após vazamento de barreira e pela liberação de toxinas e produtos inflamatórios devido a mudanças na resposta imune. |
| Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: a narrative review | Warren <i>et al.</i> , 2024 | Estudar as relações entre estresse, saúde mental e o microbioma intestinal, juntamente com as maneiras pelas quais a disbiose e um sistema imunológico desregulado podem mudar para uma resposta autoimune com consequências neuropsicológicas concomitantes no contexto do | Esta revisão apresentou várias áreas de pesquisa convincentes que dão suporte à matriz complexa da resposta ao estresse crônico, desregulação imunológica, doença mental e o eixo microbiota-intestino-imune-cérebro. |

| | | | |
|--|------------------------------------|--|--|
| | | eixo microbiota-intestino-imune-cérebro. | |
| Effect of probiotic supplementation on gastrointestinal motility, inflammation, motor, non-motor symptoms and mental health in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials | Park <i>et al.</i> , 2023 | Revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia da terapia probiótica em pacientes com doença de Parkinson. | Demonstrou que suplementos probióticos podem ser usados para melhorar os sintomas motores e não motores da DP e reduzir a depressão. |
| The effects of probiotic <i>Saccharomyces boulardii</i> on the mental health, quality of life, fatigue, pain, and indices of inflammation and oxidative stress in patients with multiple sclerosis: study protocol for a double-blind randomized controlled clinical trial | Aghamohammadi <i>et al.</i> , 2019 | Investigar o efeito dos suplementos probióticos de levedura <i>Saccharomyces boulardii</i> (SB) na saúde mental, qualidade de vida, fadiga, dor e índices de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com esclerose múltipla (EM). | Primeiro ensaio clínico randomizado a avaliar o efeito do <i>Saccharomyces boulardii</i> como probiótico na saúde mental, qualidade de vida e índices de estresse inflamatório e oxidativo em pacientes com EM |
| Harnessing Gut Microbes for Mental Health: Getting from Here to There | Bruce <i>et al.</i> , 2017 | Resumir a compreensão atual da influência microbiana intestinal sobre a função fisiológica, com ênfase no comprometimento neurocomportamental e neurológico com base na compreensão crescente do eixo intestino-cérebro. | Apresenta evidências do microbioma intestinal como um alvo terapêutico válido para doenças mentais. |



| | | | |
|---|-------------------------------------|--|---|
| <p>Inflammatory Signatures of Maternal Obesity as Risk Factors</p> <p>for Neurodevelopmental Disorders: Role of Maternal Microbiota and Nutritional Intervention Strategies</p> | <p>Cirulli <i>et al.</i>, 2022</p> | <p>Examinar a hipótese de que a disbiose intestinal relacionada à obesidade materna e a inflamação associada podem ter como alvo específico a microglia cerebral fetal, os macrófagos imunes cerebrais residentes, alterando as trajetórias do neurodesenvolvimento de forma dependente do sexo.</p> | <p>Descreve vários estudos que demonstraram claramente uma associação entre estresse pré-natal e mudanças na composição da microbiota com distúrbios do neurodesenvolvimento. Estes estressores metabólicos estão associados com a obesidade materna ou desnutrição, exposição a dietas desequilibradas ricas em gorduras e açúcares.</p> |
| <p>Repeated Social Defeat Stress Induces an Inflammatory Gut Milieu by Altering the Mucosal Barrier Integrity and Gut Microbiota Homeostasis</p> | <p>Yadav <i>et al.</i>, 2023</p> | <p>Estudar, usando o modelo de camundongo de estresse de derrota social repetida - RSDS, as alterações nas vias de sinalização pró-inflamatórias que sugerem uma possível conexão causal entre a disfunção da barreira intestinal e a disbiose da microbiota na promoção da desregulação da homeostase intestinal associada ao estresse.</p> | <p>Os camundongos RSDS mostraram uma desregulação significativa das funções da barreira intestinal, além de um aumento específico na expressão intestinal de claudina-2, uma proteína de junção estreita, e epinefrina, um neurotransmissor induzido pelo estresse.</p> |
| <p>The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases</p> | <p>Logan <i>et al.</i>, 2016</p> | <p>Estudar o conceito de que a dieta pode impactar os ecossistemas microbianos humanos e, por sua vez, influenciar a saúde mental.</p> | <p>Reporta evidências já existentes da aplicação de probióticos e tratamento da disbiose como um meio de influenciar positivamente a saúde mental.</p> |
| <p>The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders</p> | <p>Tremblay <i>et al.</i>, 2021</p> | <p>Revisão das evidências disponíveis de estudos clínicos e pré-clínicos que apoiam um papel dos psicobióticos na melhoria dos resultados relacionados à depressão, destacando as lacunas de conhecimento e os desafios associados à condução de estudos longitudinais para abordar questões-chave excepcionais no campo.</p> | <p>Efeitos positivos de alguns psicobióticos sobre os sintomas de depressão ou ansiedade parecem consistentes entre estudos em humanos e animais.</p> |
| <p>Platelets bridging the gap between gut dysbiosis and neuroinflammation in stress-linked</p> | <p>Rust <i>et al.</i>, 2023</p> | <p>Revisão narrativa sobre a associação entre disbiose intestinal, neuroinflamação e transtornos relacionados ao estresse, incluindo depressão,</p> | <p>A alteração na composição microbiana desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, fazendo com que as plaquetas se tornem</p> |



| | | | |
|--|-------------------------|---|---|
| disorders: A narrative review | | ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e investigamos se o metabolismo do triptofano (TRP) e as plaquetas desempenham um papel nessa associação. | hiperativas e secretam 5-HT (5-hidroxitriptamina) no plasma, comprometendo barreira hematoencefálica - BHE. Esses fatores podem contribuir para a patogênese de transtornos relacionados ao estresse. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias também podem levar ao aumento da permeabilidade da BHE, permitindo a entrada de mediadores inflamatórios no cérebro. As plaquetas podem cruzar a BHE comprometida e interagir com astrócitos e neurônios, levando à secreção de 5-HT e fatores pró-inflamatórios, exacerbando as condições inflamatórias no cérebro. |
| Reviewing the role of gut microbiota in the pathogenesis of depression and exploring new therapeutic options | Han <i>et al.</i> 2022 | Resumir e categorizar os últimos avanços na pesquisa atual sobre os mecanismos de GM e depressão para fornecer informações válidas para futuros diagnósticos e terapia de transtornos mentais. | Resume e integra estudos atuais sobre possíveis mecanismos fisiopatológicos de alterações na microbiota intestinal envolvidos na depressão. |
| Schizophrenia and obesity: May the gut microbiota serve as a link for the pathogenesis? | Wu <i>et al.</i> , 2023 | Revisão que fornece perspectivas e abordagens de intervenção atualizadas sobre a etiologia, prevenção e gerenciamento da obesidade em pacientes com esquizofrenia - SZ, resumindo as descobertas recentes sobre o papel da microbiota intestinal na patogênese da SZ e obesidade, destacando o papel da inflamação derivada do intestino. | A disbiose intestinal foi detectada tanto na SZ quanto na obesidade, e perturbações no eixo intestino-cérebro, particularmente inflamação derivada do intestino, estão intimamente relacionadas à patogênese de ambos os distúrbios. Isso sugere que a microbiota intestinal pode ser um centro potencial ligando a SZ e a obesidade, e a sinalização inflamatória derivada da microbiota pode explicar a alta prevalência de obesidade na SZ. |
| Microbial Therapeutics in Neurocognitive and Psychiatric Disorders | Wu <i>et al.</i> , 2023 | Estudar a microbiota intestinal com um alvo para tratamento através do uso de terapêuticas microbianas, incluindo bióticos intestinais e transplante fecal | Mostra evidências do potencial de tratar e prevenir distúrbios neurocognitivos e alguns distúrbios psiquiátricos. Bióticos |

| | | | |
|--|---------------------------------|--|---|
| | | | intestinais como probióticos, prebióticos e simbióticos. |
| The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications | <i>Szeligowski et al., 2020</i> | Revisar as evidências existentes que implicam a disbiose na esquizofrenia e discutimos como a presumida disbiose poderia se encaixar em hipóteses conhecidas de sua patogênese, com foco na inflamação, nos metabólitos do triptofano e nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro - BDNF. | Em conjunto, os resultados dos ensaios probióticos são altamente discrepantes, refletindo diferenças nos tratamentos usados. Há, no entanto, evidências preliminares de que a suplementação probiótica pode beneficiar pessoas com esquizofrenia tanto em termos de sintomas quanto de condições comórbidas, apesar da aparente falta de efeito sobre os principais aspectos do transtorno. |
| The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders | <i>Generoso et al., 2021</i> | Revisão abrangendo evidências da influência da microbiota intestinal no cérebro e comportamento na doença de Alzheimer, demência, ansiedade, transtorno do espectro autista, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, doença de Parkinson e esquizofrenia. | Evidências atuais sobre a atividade do eixo microbiota-intestino-cérebro por meio de diferentes vias, como o sistema imunológico, o nervo vago e metabólitos microbianos. Evidências de estudos pré-clínicos e clínicos de que prebióticos, probióticos e FMT podem estar envolvidos em vários transtornos neuropsiquiátricos, e que a composição da microbiota intestinal desempenha um papel essencial na fisiologia e fisiopatologia desses transtornos. |
| Overview and Systematic Review of Studies of Microbiome in Schizophrenia and Bipolar Disorder | <i>Nguyen et al., 2018</i> | Apresentar uma revisão sistemática de estudos clínicos de microbioma na esquizofrenia e no transtorno bipolar. Destacar lacunas na literatura atual e implicações para o diagnóstico e intervenções terapêuticas, e delineamos futuras direções para a pesquisa do microbioma em psiquiatria | A literatura disponível sugere que certas características do microbioma podem estar associadas a características clínicas específicas da esquizofrenia e do transtorno bipolar, incluindo a gravidade do humor e dos sintomas psiquiátricos. A composição microbiana intestinal pode modular a resposta ao tratamento e a remissão da doença. O microbioma pode ser um indicador precoce de indivíduos com maior risco |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | de progressão da doença e um marcador de característica importante. |
|--|--|--|---|

A microbiota intestinal é constituída por trilhões de microrganismos que influenciam profundamente a fisiologia humana e podem causar várias doenças e distúrbios. Coletivamente, o genoma de todos esses microrganismos representa o microbioma. O processo de desenvolvimento e colonização de microrganismos intestinais ocorre simultaneamente com o desenvolvimento do cérebro a partir do nascimento. Um desequilíbrio no microbioma intestinal durante a fase crítica do desenvolvimento pode influenciar o processo geral de desenvolvimento, principalmente o desenvolvimento e a maturação neuronal e glial (Yahfoufi et al., 2020).

A rede de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o trato gastrointestinal, conhecida como eixo intestino-cérebro (GBA: gut brain axis), foi considerada como tendo um papel substancial na etiopatogenia de muitas doenças, incluindo doenças neurodegenerativas e transtornos de humor. O GBA envolve a integração de funções intestinais (incluindo atividade imunológica ou permeabilidade intestinal) com os centros emocionais e cognitivos do cérebro (Han et al. 2022). A existência de comunicação complexa intestino-cérebro é apoiada por vários estudos em animais e humanos, embora os mecanismos subjacentes não estejam totalmente elucidados (Rust et al., 2023). A pesquisa neste campo é focada em vias neurais, neuroendócrinas, imunológicas e metabólicas. Elas consistem em sinalização do sistema nervoso autônomo, sistema nervoso entérico, respostas imunes inatas e adaptativas, neurotransmissores (ou falsos neurotransmissores conhecidos como compostos semelhantes a neurotransmissores) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), sendo também metabólitos ou produtos do funcionamento microbiano. Recentemente, foi proposto que além do papel crítico da microbiota intestinal como um componente que potencialmente influencia todas essas vias neuroimunes-endócrinas, ela pode afetar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), alterando a permeabilidade da barreira e desregulando as junções estreitas (JTs) (Koukoulis et al., 2024). A comunicação prejudicada através da BHE pode, portanto, representar um mecanismo significativo que permite que a microbiota intestinal afete as funções cerebrais, por exemplo, sob condições de estresse (Rust et al., 2023). O GBA e o papel da sinalização imune no desenvolvimento neuronal também foram exaustivamente estudados. A disbiose intestinal parece estar associada ao progresso ou piora de transtornos de humor causados por vários aspectos do funcionamento do GBA, como ativação da sinalização imunológica durante processos inflamatórios (Bruce et al., 2017). É importante ressaltar que a alteração experimental da microbiota intestinal influencia a capacidade de resposta ao estresse, o comportamento ansioso e depressivo e ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Zhang et al., 2023). Mudanças significativas na composição da microbiota intestinal relatadas em modelos animais de doenças do SNC relacionadas ao estresse no início da vida foram associadas a alterações nos metabólitos relacionados à microbiota e nas vias de sinalização imunológica, sugerindo que esses sistemas podem ser importantes em condições relacionadas ao estresse, incluindo depressão (Generoso et al., 2021). Os resultados apresentados nos estudos analisados neste trabalho de revisão revelam descobertas que ligam a microbiota intestinal e a saúde do cérebro com ênfase especial na inflamação e nas vias de sinalização imunológica. Foram destacados estudos atuais sobre aspectos inflamatórios do



funcionamento alterado do GBA e sobre sua associação com neuroinflamação e desenvolvimento de transtorno de humor (Han et al. 2022). Até agora, muitos autores desenvolveram o conceito de GBA, que sem dúvida contribuiu para aumentar a conscientização sobre seu papel na homeostase sistêmica. Tais estudos têm demonstrado o impacto dos metabólitos gerados pelos micróbios intestinais na integridade da BHE, o envolvimento da exposição ao estresse na permeabilidade da barreira intestinal e outras alterações na permeabilidade da BHE (Generoso et al., 2021).

Os artigos analisados neste trabalho abordam estudos que relacionam o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento cerebral inicial. Estes estudos demonstram que a disbiose intestinal pode afetar: o desenvolvimento e a função da Barreira Hematoencefálica, a neurogênese, a mielinização, o desenvolvimento e funcionamento da micróglia, além de causar uma inflamação sistêmica. Todos estes fatores abordados nestes estudos podem ser relacionados as causas e/ou agravamento de sintomas dos transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento (TPNs).

Barreira Hematoencefálica (BHE)

A Barreira Hematoencefálica (BHE) começa a ser formada durante a gestação. A presença de microbiota intestinal equilibrada e seus derivados metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta - AGCCs, são essenciais na regulação da formação e manutenção da BHE intacta. Em camundongos sem germes (GF), a permeabilidade da BHE aumenta para macromoléculas devido à expressão reduzida de proteínas juncionais básicas na camada endotelial do cérebro (Yadav et al., 2023).

Neurogênese

A Neurogênese se refere ao desenvolvimento de novos neurônios funcionais por meio da diferenciação das células-tronco neurais/progenitoras. Uma microbiota intestinal equilibrada está envolvida direta ou indiretamente na manutenção do microambiente para dar suporte ao processo de desenvolvimento neuronal. Um recente estudo comparativo entre camundongos livres de germes (GF) e livres de patógenos específicos (SPF) descreve uma gama de metabólitos microbianos intestinais que podem atravessar a placenta para o compartimento fetal, com a capacidade de induzir e regular o processo de desenvolvimento pré-natal. Evidências acumuladas sugerem que os microrganismos intestinais podem impactar o destino das células-tronco neurais coordenando com vias intrincadas de diferenciação e sobrevivência por meio de neurotrofinas e neurotransmissores em diferentes áreas do cérebro. Foi relatado que a administração experimental de prebiótico neonatal (BGOs) em comparação com outros prebióticos em ratos de 22 dias de idade eleva a expressão hipocampal de sinaptofisina, uma proteína da vesícula sináptica, que controla a cinética da endocitose da vesícula sináptica, e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), um fator de crescimento nervoso secretado por neurônios, que também atua como molécula de sinalização para sobrevivência neuronal, crescimento e manutenção da maturação de várias populações de células cerebrais, bem como o estabelecimento de circuitos neuronais por meio da formação da sinapses (Naufel et al., 2023).

Mielinização

Foi relatado que um microbioma intestinal saudável/intacto modula a mielinização. A mielinização tem o papel mais crucial na função cognitiva e tem sido associada à plasticidade e função neuronal. A microbiota intestinal regula o crítico processo de mielinização regulando a expressão gênica relacionada à mielinização em oligodendrócitos. Em camundongos livres de germes (GF), a formação desregulada de mielina tem um efeito prejudicial no comportamento social. Os ácidos graxos de cadeia curta administrados por via oral, causaram recuperação de deficiências de mielinização, fisiologia intestinal e déficit comportamental em camundongos tratados com antibióticos, indicando um papel fundamental da microbiota intestinal no desenvolvimento do eixo microbioma-intestino-cérebro (MGB) por meio da regulação do processo de mielinização. Assim, a microbiota parece influenciar na mielinização e manutenção da plasticidade da bainha de mielina (Rust et al., 2023, Naufel et al., 2023).

Desenvolvimento e fisiologia microglial

A microglia é uma célula imune residente (macrófagos) que pertence ao sistema glial. A ativação anormal da microglia induz a inflamação, que é observada na maioria das patologias relacionadas ao cérebro. Dados de pesquisa recentes demonstraram que a microbiota tem um papel vital no desenvolvimento e maturação da microglia. Em camundongos GF, as células microgliais mostram um estado de desenvolvimento significativamente alterado, com características morfológicas e perfil de expressão gênica relacionados a uma parada do desenvolvimento e maturação. Essas microglias derivadas de camundongos GF geralmente exibem uma resposta limitada a infecções virais e padrões moleculares associados a micróbios (MAMP) e tais respostas foram recuperadas após administração de ácidos graxos de cadeia curta (Rust et al., 2023, Naufel et al., 2023).

Disbiose e inflamação

Bactérias encontradas na microbiota intestinal podem provocar inflamação sistêmica, induzindo a liberação de citocinas pró inflamatórias pelo sistema imune. Lipopolissacarídeos (LPS), um componente específico da membrana celular presente principalmente em bactérias Gram-negativas como *E. coli* e *B. fragilis*, encontradas na microbiota intestinal, é uma endotoxina que, após interação com macrófagos, causa a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-1 (Rust et al., 2023). Este é um exemplo de como a disbiose intestinal pode induzir de inflamação no intestino com efeitos negativos no desenvolvimento do cérebro e podem resultar em transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento (TPN) (Morys et al., 2024; Yao et al., 2022; Lin et al., 2023).

Transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento (TPN)

A microbiota intestinal tem um papel significativo no desenvolvimento neuronal por meio de uma comunicação bidirecional complexa, também conhecida como eixo intestino-cérebro. A alteração na colonização da microbiota intestinal tem um grande impacto no desenvolvimento do cérebro de mamíferos que pode influenciar a aberração no comportamento adulto alterando o padrão de expressão de vários eventos genéticos durante o processo (Szeligowski et al., 2020). A inflamação induzida pela desregulação do sistema imunológico materno por meio de infecção materna, disbiose intestinal materna ou distúrbios metabólicos durante a gravidez também foi considerada como fator de risco modulador para o desenvolvimento cerebral anormal pré-natal e neonatal, levando subsequentemente a uma série de distúrbios neurodesenvolvimentais e neuropsiquiátricos pela exposição fetal a produtos microbianos intestinais maternos, como ácido propiônico, LPS ou peptidoglicanos, imunocomplexos, anticorpos e mediadores de inflamação (Warren et al., 2024). Estes produtos podem alterar o processo normal de neurodesenvolvimento, pois são conhecidos por atravessar a placenta e alguns podem atravessar a barreira hematoencefálica influenciando no desenvolvimento cerebral diretamente ou induzindo a neuroinflamação (Tremblay et al., 2021). A composição da microbiota exibe a maior variabilidade intra e interindividual durante os primeiros 12 meses de desenvolvimento pós-natal até atingir uma organização estável, semelhante à de um adulto, por volta dos 3 anos de idade e pode influenciar o desenvolvimento do cérebro e na formação do perfil imunológico do indivíduo. A colonização precoce das superfícies mucosas do hospedeiro é crucial para o desenvolvimento e a maturação do sistema imunológico do hospedeiro em um indivíduo saudável. No entanto, a exposição a fatores como ativação imunológica materna (MIA), dieta inadequada, doenças/infecções e overdose de antibióticos pode levar à disbiose intestinal precoce (Wu et al., 2023). O microbioma intestinal alterado pode causar ativação imunológica desregulada, desencadeando inflamação sistêmica, resultando em desenvolvimento cerebral atípico, levando a sintomas associados a TPNs (Logan et al., 2016). Portanto, a presença de um microbioma equilibrado é necessária para o funcionamento adequado do sistema imunológico, que por sua vez regula as trajetórias do neurodesenvolvimento. Os TPNs são um espectro de transtornos decorrentes de um desenvolvimento cerebral típico, resultando em déficits cognitivos, emocionais e motores. Isso inclui transtornos de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos do espectro autista (TEA) e esquizofrenia (SCZ) que afetam as crianças em suas vidas diárias durante o início da adolescência e períodos posteriores da vida (Nguyen et al., 2018). Esses TPN também estão associados a sintomas psicóticos e anormalidades comportamentais caracterizadas por sintomas positivos, como alucinações psicóticas, o transbordamento excêntrico de pensamentos, e sintomas negativos, como insensibilidade, retraimento emocional e interativo, letargia etc. Essas anormalidades comportamentais geralmente mudam ou amadurecem e se tornam mais graves à medida que a criança cresce; algumas deficiências e anormalidades comportamentais se tornam permanentes. Um número crescente de estudos pré-clínicos e clínicos tem se concentrado em como a interação entre o complexo ecossistema microbiano intestinal e o sistema nervoso central pode regular o desenvolvimento do cérebro e sua associação com TPNs. É evidente que há uma necessidade de uma maior compreensão das complexas vias subjacentes coordenadas que abrangem os principais TPNs. Nesta revisão, discutimos as evidências recentes que estabelecem o papel direto dos micróbios intestinais comensais e metabólitos associados no desenvolvimento do cérebro humano e como alterações no eixo cerebral do microbioma intestinal mediadas pelas comunicações desempenham um papel na patologia do TEA, TDAH e SCZ, que decorre do desenvolvimento cerebral aberrante. A análise dos estudos abordados nesta revisão permite propor uma estrutura



hipotética que ilustra uma associação entre a microbiota intestinal e a inflamação que afeta o desenvolvimento cerebral, bem como medidas preventivas em associação com dieta e terapia probiótica para mitigar o início e o gerenciamento adequado de transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento (Aghamohammadi et al., 2019; Park et al., 2023).

Papel da inflamação no desenvolvimento cerebral e distúrbios do neurodesenvolvimento

Evidências sugerem que a inflamação desregulada pode estar na raiz de déficits que ocorrem em vários distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo esquizofrenia, transtorno do espectro autista e TDAH (Tremblay et al., 2021; Wu et al., 2023). A correlação entre inflamação e TPNs em crianças vem ganhando interesse cada vez mais devido aos efeitos prejudiciais da inflamação na plasticidade neuronal, neurogênese e desenvolvimento neuronal geral (Cirulli et al., 2022). Vários estudos mostraram que moléculas inflamatórias afetam o desenvolvimento cerebral por meio da interação com a molécula MHC classe I, células gliais, via do metabolismo da monoamina e eixo hipotálamo-hipófise. Além disso, as células imunes, incluindo células B, células T e macrófagos, desempenham um papel crucial nos processos de desenvolvimento cerebral e são responsáveis pelo início do TPNs. A síndrome de resposta inflamatória fetal (FIRS) pode ser relacionada a alterações na microbiota e resulta em um aumento nos níveis de citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , cujos estudos relacionam a um risco aumentado de anormalidades no desenvolvimento fetal (Logan et al., 2016; Wu et al., 2023). Estudos em humanos também demonstraram uma correlação significativa entre ativação da imunidade materna (MIA), FIRS e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento, como TEA, esquizofrenia, déficits neurosensoriais, TDAH e psicose tanto no início e quanto no final da vida adulta (González et al., 2020; Wu et al., 2023). Além disso, a pesquisa com modelo experimental de camundongos caracterizou altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no sangue e no líquido amniótico após estimulação imunológica durante a gravidez que, provavelmente, podem contribuir para a imunopatologia de TPNs em seus descendentes. Certas condições inflamatórias e imunológicas específicas para condições particulares de TPNs, associadas à inflamação induzida por MIA, indução de FIRS, envolvidas no desenvolvimento de TPNs em descendentes (Dash et al., 2024; Naufel et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram apresentadas diversas evidências demonstrando que existe uma rede de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e microbioma que possuímos. Alterações no microbioma intestinal podem resultar em inflamação sistêmica e neuroinflamação. Além disso, o microbioma também desempenha um papel essencial no processo de maturação microglial e pode modular a ativação glial no SNC, que também foi considerada como fator regulador da neuroinflamação no SNC, estabelecendo uma base para o início de transtornos do neurodesenvolvimento (TNDs). Para entender essa relação de uma forma mais elaborada, ainda há muito a ser descoberto sobre eixo microbioma-intestino-cérebro-imune no desenvolvimento de TNDs. Como perspectiva futura, as evidências apresentadas nestes trabalhos apontam para o desenvolvimento de terapêuticas sofisticadas baseadas no microbioma

como forma de prevenir o surgimento e de tratamento de TNDs. Mais estudos são necessários para elucidar vias de sinalização molecular específicas associadas a processos desenvolvimento neuronal, bem como as doenças relacionadas.

REFERÊNCIAS

- Aghamohammadi, D.; Ayromlou, H.; Dolatkah, N.; Jahanjoo, F.; Shakouri, S. K. The Effects of Probiotic *Saccharomyces Boulardii* on the Mental Health, Quality of Life, Fatigue, Pain, and Indices of Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Multiple Sclerosis: Study Protocol for a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Trials* 2019, 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3454-9>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Alagiakrishnan, K.; Halverson, T. Microbial Therapeutics in Neurocognitive and Psychiatric Disorders. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13 (9), 439–459, 2021. <https://doi.org/10.14740/jocmr4575>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Bruce-Keller, A. J.; Salbaum, J. M.; Berthoud, H.-R. Harnessing Gut Microbes for Mental Health: Getting from Here to There. *Biological Psychiatry*, 83 (3), 214–223, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.014>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Cirulli, F.; De Simone, R.; Musillo, C.; Ajmone-Cat, M. A.; Berry, A. Inflammatory Signatures of Maternal Obesity as Risk Factors for Neurodevelopmental Disorders: Role of Maternal Microbiota and Nutritional Intervention Strategies. *Nutrients*, 14 (15), 3150, 2022. Acesso em: 10 Set. 2024.
- DASH, S., SYED, Y. A., KHAN, M. R. "Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders", *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, 14 abr. 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.880544. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2022.880544/full>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Generoso, J. S.; Giridharan, V. V.; Lee, J.; Macedo, D.; Barichello, T. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43 (3), 293–305, 2021. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- González-Sanmiguel, J.; Schuh, C. M. A. P.; Muñoz-Montesino, C.; Contreras-Kallens, P.; Aguayo, L. G.; Aguayo, S. Complex Interaction between Resident Microbiota and Misfolded Proteins: Role in Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Cells*, 9 (11), 2476, 2020. <https://doi.org/10.3390/cells9112476>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Han, W.; Wang, N.; Han, M.; Ban, M.; Sun, T.; Xu, J. Reviewing the Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Depression and Exploring New Therapeutic Options. *Frontiers in Neuroscience*, 16 (16), p. 1 – 17, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1029495>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Koukoulis, T. F.; Beauchamp, L. C.; Kaparakis-Liaskos, M.; McQuade, R. M.; Purnianto, A.; Finkelstein, D. I.; Barnham, K. J.; Vella, L. J. Do Bacterial Outer Membrane Vesicles Contribute to Chronic Inflammation in Parkinson's Disease? *Journal of Parkinson's Disease*, 14 (2), 227–244, 2024. <https://doi.org/10.3233/jpd-230315>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- LIN, S., WANG, H., QIU, J., et al. "Altered gut microbiota profile in patients with perimenopausal panic disorder", *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, 25 maio 2023. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1139992. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2023.1139992/full>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- Logan, A. C.; Jacka, F. N.; Craig, J. M.; Prescott, S. L. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2016, 14 (2), 131–147. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.131>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- MORYS, J., MAŁECKI, A., NOWACKA-CHMIELEWSKA, M. "Stress and the gut-brain axis: an inflammatory perspective", *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 17, 18 jul. 2024. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1415567. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2024.1415567/full>. Acesso em: 10 Set. 2024.
- NAUFEL, M. F., DE MARTIN TRUZZI, G., FERREIRA, C. M., et al. "The brain-gut-microbiota axis in the treatment of neurologic and psychiatric disorders", *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 07, p. 670–684, 1 jul. 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1767818. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1767818>. Acesso em: 10 Set. 2024.



Nguyen, T. T.; Kosciolk, T.; Eyler, L. T.; Knight, R.; Jeste, D. V. Overview and Systematic Review of Studies of Microbiome in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 99 (99), 50–61, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.013>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Park, J. M.; Lee, S. C.; Ham, C.; Kim, Y. W. Effect of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal Motility, Inflammation, Motor, Non-Motor Symptoms and Mental Health in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gut Pathogens* 2023, 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00536-1>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Rust, C.; Malan-Muller, S.; van den Heuvel, L. L.; Tonge, D.; Seedat, S.; Pretorius, E.; Hemmings, S. M. J. Platelets Bridging the Gap between Gut Dysbiosis and Neuroinflammation in Stress-Linked Disorders: A Narrative Review. *Journal of Neuroimmunology* 2023, 382 (382), 578155. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578155>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Szeligowski, T.; Yun, A. L.; Lennox, B. R.; Burnet, P. W. J. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Frontiers in Psychiatry*, 11 (11), p. 1 – 10, 2020. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Tremblay, A.; Lingrand, L.; Maillard, M.; Feuz, B.; Tompkins, T. A. The Effects of Psychobiotics on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Early-Life Stress and Neuropsychiatric Disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2021, 105 (105), 110142. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110142>. Acesso em: 10 Set. 2024.

WARREN, A., NYAVOR, Y., BEGUELIN, A., et al. "Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: a narrative review", *Frontiers in Immunology*, v. 15, 2 maio 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1365871. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1365871/full>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Wu, H.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Xie, L.; Wu, X. Schizophrenia and Obesity: May the Gut Microbiota Serve as a Link for the Pathogenesis? *iMeta* 2023, 2 (2), p. 15 – 23, 2023. <https://doi.org/10.1002/imt2.99>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Yadav, S. K.; Ahmad, R.; Moshfegh, C. M.; Sankarasubramanian, J.; Joshi, V.; Elkhatib, S. K.; Chhonker, Y. S.; Murry, D. J.; Talmon, G. A.; Guda, C.; Case, A. J.; Singh, A. B. Repeated Social Defeat Stress Induces an Inflammatory Gut Milieu by Altering the Mucosal Barrier Integrity and Gut Microbiota Homeostasis. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 3 (4), 824–836, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2023.03.005>. Acesso em: 10 Set. 2024.

Yahfoufi, N.; Matar, C.; Ismail, Adolescência e Envelhecimento: Impacto do Estresse Inflamatório da Adolescência e Alterações da Microbiota no Desenvolvimento Cerebral, Envelhecimento e Neurodegeneração. *N. Biological Sciences Cite As. J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 75 (7), p. 1251–1257, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa006>. Acesso em: 10 Set. 2024.

YAO, Z.-Y., LI, X.-H., ZUO, L., et al. "Maternal sleep deprivation induces gut microbial dysbiosis and neuroinflammation in offspring rats", *动物学研究*, v. 43, n. 3, p. 380–390, 1 jan. 2022. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.023. Disponível em: <https://www.zoores.ac.cn/en/article/doi/10.24272/j.issn.2095-8137.2022.023>. Acesso em: 10 Set. 2024.

ZHANG, K., CHEN, L., YANG, J., et al. "Gut microbiota-derived short-chain fatty acids ameliorate methamphetamine-induced depression- and anxiety-like behaviors in a Sigmar-1 receptor-dependent manner", *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 13, n. 12, p. 4801–4822, 21 set. 2023. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.09.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383523003623?via%3Dihub>. Acesso em: 10 Set. 2024.