

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Influência de aspectos da microbiota intestinal no Transtorno
Bipolar**

Vitor de Medeiros Cabbia

São Paulo, 2021

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Influência de aspectos da microbiota intestinal no Transtorno
Bipolar**

Vitor de Medeiros Cabbia

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Bacharel
em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo, 2021

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por mais uma conquista e uma etapa finalizada.

Aos meus pais, Sandra e Ernesto, por toda dedicação, amor e apoio. Obrigado por me proporcionarem sempre o melhor que puderam. Aos meus irmãos, Daniel e Rafael, que sempre estiveram ao meu lado para me apoiar e me proporcionar bons momentos. Nada disso seria possível sem vocês quatro.

Aos meus avós, que sempre serão meus exemplos e que, além de todo amor e carinho, me ensinaram muito. Vocês estarão sempre comigo. Aos meus tios, tias, primos e primas que me apoiaram e sempre me incentivaram.

Ao amor da minha vida, Giovanna Quartaroli, por todo carinho, incentivo, paciência e pelo nosso companheirismo durante todos esses 6 anos. Agradeço também a sua família por ter me acolhido e por todo suporte.

Aos meus amigos de classe, Léo, Kaoru, Shaila, Matheus, Caio, Felipe, Flávio e Johnny, que me proporcionaram diversos momentos de alegria e tornaram estes anos mais leves e divertidos. Aos meus amigos do time de Futsal e de Futebol de Campo, Lucas Jun, Andreas, Taylor, Xandão, Iago, Joca, Yeye, Pitu, PH, Tchê Tchê, Marques e todos os outros que fizeram parte da minha trajetória no time, por terem me ensinado muito sobre companheirismo e união. A todos os meus amigos da AAAFB, de todas as três gestões da qual fiz parte, por terem me proporcionado bons momentos e me ensinado a trabalhar em equipe.

Aos meus amigos e colegas do Instituto Butantan, em especial a Janaína, por todos os ensinamentos e pelos momentos bons que tivemos nos dois anos que tive a oportunidade de estar no laboratório.

Aos meus professores, por terem me ensinado tanto e por terem me dado a certeza de que escolhi a profissão certa. Em especial a minha orientadora, Tania Marcourakis, por ter me ajudado de diferentes formas e pelas aulas ministradas no curso.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo ambiente amigável, com tamanha infraestrutura e qualidade de ensino, da qual me orgulho muito de pertencer.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte da minha trajetória enquanto aluno da FCF-USP, vocês fizeram destes os cinco melhores anos da minha vida e, de alguma forma, contribuíram para minha conquista.

RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por um estado transitório entre a depressão e mania, onde há oscilações entre estes dois estados. O TB possui um caráter crônico e multifatorial, envolvendo aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais, familiares e socioeconômicos. Devido a isto, a etiologia e os mecanismos do TB não são bem compreendidos. O TB é um transtorno recorrente e grave, atingindo em média 1,5% da população mundial, trazendo grandes prejuízos e custos significativos para seus portadores e para a sociedade, além de ser uma doença incapacitante e com poucas opções de tratamento. Estudos recentes mostram que a microbiota intestinal desempenha um papel essencial em transtornos mentais, sugerindo assim uma relação entre a microbiota e funções encefálicas. A composição da microbiota possui importante papel no chamado eixo encéfalo-intestino, uma vez que, pode afetar diversas funções como a de fatores pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios no trato gastrointestinal e, por meio de diversas vias neste eixo, causar alterações diretas ou indiretas no sistema nervoso central (SNC) e, desta forma, contribuir para a etiologia e fisiopatologia de doenças psiquiátricas como o Transtorno Bipolar.

Palavras-chave: Transtorno bipolar. Fisiopatologia do transtorno bipolar. Microbiota.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CD14	Cluster of differentiation 14
CRP	Proteína C-reativa
DA	Dopamina
DHA	Ácido docosahexaenóico
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HFD	High Fat Diet
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IgA	Imunoglobulina A
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
LBP	Lipopolysaccharide-binding protein
LPS	Lipopolissacarídeos
MLT	Melatonina
NA	Norepinefrina
SNC	Sistema Nervoso Central
TB	Transtorno Bipolar
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TFF	Terapia focada na família
TGI	Trato gastrointestinal
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. Transtorno Bipolar	7
1.2. Epidemiologia	9
1.3. Diagnóstico	10
1.4. Tratamento	12
1.4.1. Farmacoterapia.....	12
1.4.2. Grupos de Apoio	13
1.5. Fisiopatologia do TB	14
1.6. Microbiota Intestinal.....	17
2. OBJETIVO	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transtorno Bipolar

O termo humor pode ser definido como a disposição de ânimo de um indivíduo em relação a alguma coisa ou em algum momento. Segundo Stahl (2013), há 3 estados do humor: humor normal (eutimia), depressão e mania. A depressão é um estado de humor que pode ser caracterizado pelos seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, sentimento de inutilidade e/ou ideação de morte. Já o estado de mania se caracteriza pela autoestima inflada, diminuição da necessidade de sono, agitação, envolvimento em atividades de risco, aumento da loquacidade e/ou fuga de ideias. O estado em que há a remissão dos sintomas dos outros dois humores é chamado de eutimia, onde o indivíduo está em seu humor normal/basal e estaria reintegrado em suas tarefas habituais. Além disso, em alguns pacientes é possível observar-se o estado de hipomania e distímia, onde temos sintomas parecidos com os estado de mania e depressão, respectivamente, porém sem preencher todos os requisitos para ser classificado como tal (Figura 1).

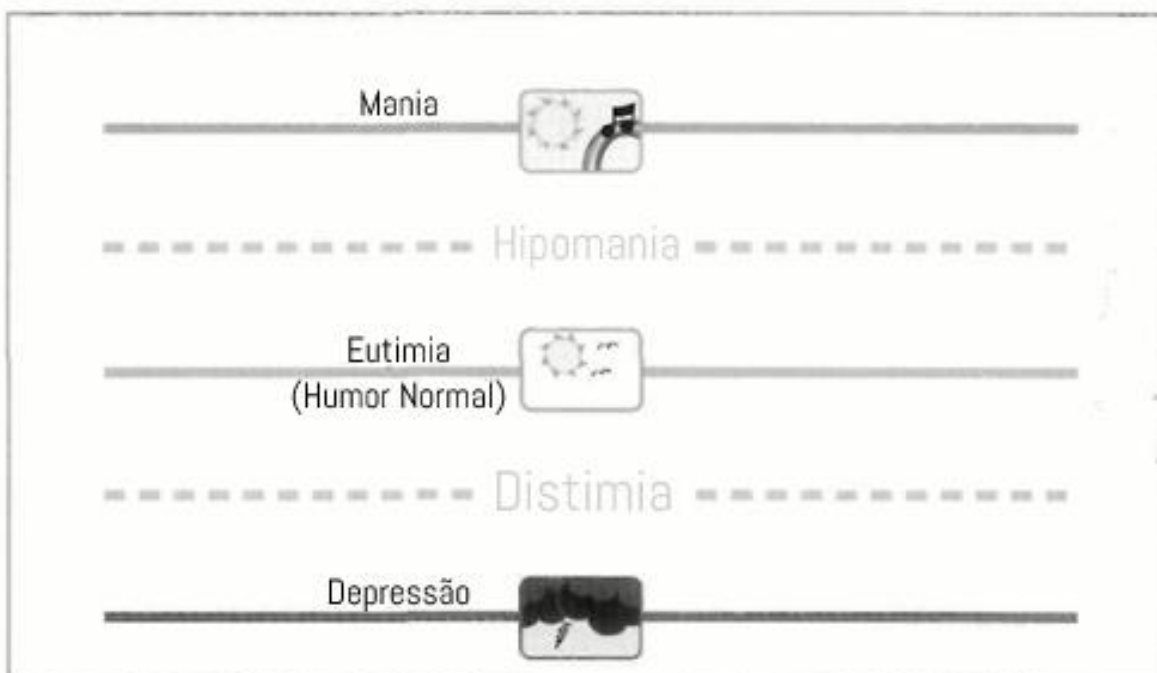


Figura 1: Estados do humor, definidos por Stahl (2013)

Atualmente, há diversos tipos de transtornos mentais, que podem ou não interferir no humor do indivíduo e, que são classificados de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM). Segundo o DSM-V, o Transtorno Bipolar (TB) é classificado como um transtorno de humor, sendo assim, há uma alteração no estado de humor normal do indivíduo.

O Transtorno Bipolar é uma doença psiquiátrica grave caracterizada por um estado transitório entre a depressão e a mania, onde há oscilações entre estes dois estados. Além disso, os indivíduos podem apresentar quadros mistos ou de hipomania. O humor hipomaníaco é caracterizado por alta energia, sensação de confiança e euforia. Este estado normalmente não é percebido pelo indivíduo, uma vez que há uma grande sensação de bem-estar. Os episódios mistos são compostos por oscilações muito rápidas entre os estados de depressão e mania, o que pode causar um certo grau de desespero no indivíduo, levando, em muitos casos, à ideias suicidas. O TB possui um caráter crônico e multifatorial, envolvendo aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais, familiares e socioeconômicos (PEREIRA et al., 2010). Devido a isto, a etiologia e os mecanismos do TB não são bem compreendidos. Na década de 1970, Hagop Akiskal trabalhou um novo conceito denominado espectro bipolar, propondo subdivisões do TB. Segundo Akiskal, o TB se divide em sete tipos diferentes de transtornos. A introdução deste conceito visa a ampliação de estimativas, fronteiras diagnósticas e a prevalência do TB na população, uma vez que contribui para um melhor diagnóstico, tratamento e entendimento do transtorno (LIMA et al., 2005).

O conceito moderno de doença bipolar teve início na metade do século XIX, na França, por Falret e Baillarger que descreveram formas alternantes entre os estados de depressão e mania. Porém, foi o psiquiatra alemão Emil Kraepelin que, ao final do século XIX, dividiu as psicoses em dois grupos: demência precoce e insanidade maníaco-depressiva. Com isso, sugeriu-se a introdução do termo “estados mistos”, enfatizando a importância das manifestações clínicas do curso da doença e dos fatores psíquicos e sociais. Assim, pode-se dizer que foi Kraepelin que deu início a uma compreensão do TB, que mais tarde foi aprimorada, chegando às concepções que temos atualmente do espectro bipolar (DEL-PORTO; DEL-PORTO, 2005).

1.2. Epidemiologia

Diversas pesquisas realizadas ao longo da última década vêm nos trazendo importantes informações acerca da epidemiologia do TB. Este é um transtorno recorrente e grave, atingindo em média 1,5% da população mundial, trazendo grandes prejuízos e custos significativos para seus portadores e para sociedade. É uma doença incapacitante e com poucas opções de tratamento, sendo que a demora na detecção do TB pode dificultar o tratamento e a prevenção da incapacidade. Apesar de a prevalência do TB ser relativamente baixa, ao considerarmos o conceito de espectro bipolar essa prevalência pode alcançar 3 - 5% da população (PEREIRA et al., 2010).

Alguns dos mais reconhecidos estudos populacionais, realizados pela Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (ECA–NIMH), pela Pesquisa de Morbidade Psiquiátrica na Grã-Bretanha (OPCS), pelo Estudo Brasileiro Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica, pela Pesquisa Nacional de Comorbidade (NCS), e pelo estudo longitudinal de Zurique mostraram que não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos, apesar de que alguns estudos indicam uma relação de 1,5 mulher para cada homem (LIMA et al., 2005). Além disso, foi evidenciado uma independência do local e do modelo de instrumento diagnóstico, e uma associação ao desemprego, baixa renda, hospitalização e utilização de Serviços de Saúde, com elevado custo individual, social e medicamentoso (PEREIRA et al., 2010).

Os estudos populacionais indicam que não há variações na incidência ao se considerar variações étnicas. Estudos de coorte, realizados, em indivíduos adultos, na Universidade de Pittsburgh, encontraram que a idade do primeiro episódio de TB, normalmente, é entre 19 e 23,5 anos (CHENGAPPA et al., 2003). É válido ressaltar que estudos epidemiológicos em crianças e adolescentes são necessários para estimar e corroborar melhor estes dados, uma vez que os estudos foram realizados em indivíduos em idade adulta. Estudos atuais, apontados por Suppes e Dennehy (2009), definem que a frequência do transtorno é mais alta em pais e filhos dos portadores. Pode-se, portanto, afirmar que a etiologia do TB apresenta componentes genéticos e ambientais. (TRAMONTINA et al., 2009).

Para Lima et al. (2005), o conceito de espectro bipolar, ainda que esteja sendo aprimorado, é de grande importância para ampliar fronteiras diagnósticas e, dessa forma, descobrir a verdadeira incidência do TB na população. Com uma incidência mais verossímil, é possível que a tomada de ações específicas em questões de Saúde Pública para que haja uma boa prevenção, diagnóstico e tratamento da doença.

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico do TB é feito unicamente por meio do reconhecimento de sintomas pelo profissional de saúde e, por isso, muitas vezes o paciente é diagnosticado, erroneamente, com Transtorno Depressivo, devido à semelhança de sintomas com o estado depressivo do TB. Isto acontece, pois, a tarefa de diferenciar estas duas doenças pode ser muito complicada. Diversos fatores podem vir a confundir um diagnóstico correto de TB, dentre eles podemos citar alguns sintomas como, por exemplo, a instabilidade no humor, a agitação psicomotora e a desinibição. Para que o diagnóstico seja feito de forma correta, é necessário que seja levado em consideração a fenomenologia do quadro clínico, aumento da energia (indicação de estado maníaco) e apresentação de ciclos de alteração entre os sintomas. (MORENO; MORENO, 2009; SUPPES; DENNEHY, 2009).

Um dos principais pontos a ser abordado pelo médico psiquiatra é o histórico familiar, uma vez que o risco de TB é consistentemente aumentado em parentes de primeiro grau quando comparados com controles normais. Além disso, é preciso avaliar a presença de episódios de mania ou hipomania. No entanto, é válido ressaltar que apenas a não ocorrência de episódios de mania ou hipomania não são critérios diagnósticos suficientes para a exclusão do TB como possível doença. Isto se dá pelo fato de que os sintomas maníacos podem não ter sido percebidos pelo paciente, por estar em um estado de euforia e bem-estar, ou, até mesmo, por dificuldades de memória durante o episódio depressivo agudo (SUPPES; DENNEHY, 2009). Além disso, grande parte dos pacientes possui algum tipo de comorbidade como, por exemplo, transtornos esquizoafetivos, psicoses cicloides, epilepsia, transtorno de personalidade *borderline* e ansiedade. A presença de comorbidades pode dificultar o diagnóstico (GOMES; KUNS, 2009). Estudos mostram que, além dessas comorbidades, é muito comum o paciente apresentar um quadro de transtorno

alimentar ou de abuso de substâncias químicas (DEL-PORTO; DEL-PORTO, 2005; CARDOSO; KAUER-SANT'ANNA, 2009; MORENO; MORENO, 2009).

O TB é uma doença sem cura e que geralmente é caracterizada por quatro tipos de episódio: maníaco, depressivo, hipomaníaco ou misto (Figura 2). Um indivíduo com TB pode presenciar qualquer um desses quatro tipos de episódios ao longo da vida.

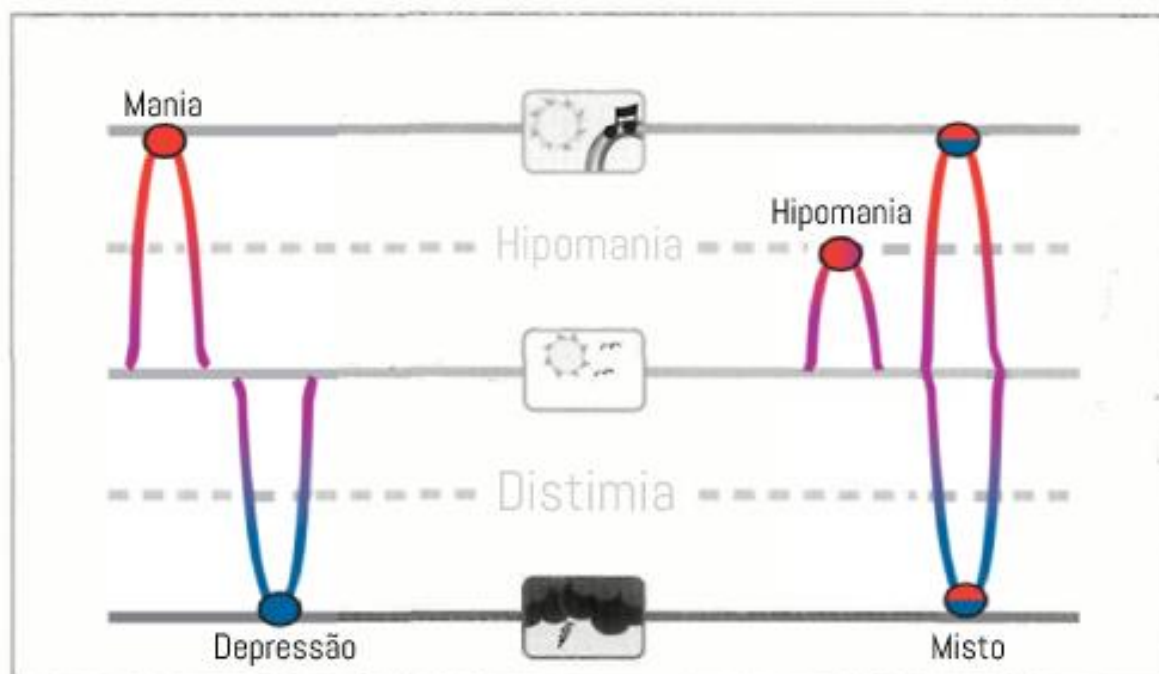


Figura 2: Tipos de episódio que um paciente pode apresentar durante o curso da doença (Stahl, 2013).

Estudos indicam que a frequência e a intensidade destes episódios tendem a apresentar uma relação entre prejuízos funcionais na vida do indivíduo, indicando uma grande importância de um diagnóstico correto desde o início da apresentação dos primeiros sintomas. Neste quesito, o TB pode ser considerado uma doença incapacitante, uma vez que há um alto índice de absentismo (dias de trabalho perdidos) e presenteísmo (dias de baixo rendimento no trabalho) entre os indivíduos afetados (ROCCA; LAFER, 2006; MAGALHÃES; PINHEIRO, 2009). Sendo assim, o acompanhamento do paciente por longo prazo é de fundamental importância para o tratamento da doença (SUPPES; DENNEHY, 2009).

1.4. Tratamento

O fato de o TB ser uma doença complexa faz com que haja a necessidade de um tratamento multifatorial, envolvendo aspectos biológicos e psicossociais. As principais formas de tratamento do TB são: farmacoterapia, grupos de apoio, terapia focada na família (TFF), terapia cognitivo-comportamental (TCC), psicoeducação e eletroconvulsoterapia.

1.4.1. Farmacoterapia

O TB, por ser uma doença heterogênea, com diferentes bases biológicas e variadas manifestações clínicas ao longo do curso da doença, a farmacoterapia pode apresentar variações. Isto pode ser observado pelo fato de que, até o momento, não existe uma unanimidade em relação ao tratamento, manutenção da doença e controle de efeitos adversos. O objetivo do tratamento farmacoterapêutico no TB é a restauração do comportamento do indivíduo (estado de eutimia), controle de sintomas agudos e a prevenção da recorrência de episódio, tanto maníacos quanto depressivos.

O medicamento considerado como primeira opção para este tipo de tratamento é o lítio, muito utilizado para episódios agudos de mania (QUARANTINI et al., 2010). Apesar de vastamente utilizado, o lítio apresenta efeitos desfavoráveis como, por exemplo, problemas endócrinos e renais, além do comprometimento de funções cognitivas. (ROSA et al., 2009) É válido ressaltar que a farmacoterapia do TB não apresenta uma uniformidade, normalmente sendo utilizado o medicamento que apresenta melhores efeitos terapêuticos e com o menor número de efeitos adversos, variando de paciente para paciente.

O uso de diferentes fármacos associados tem sido uma prática cada vez mais frequente. O ácido valproico e a carbamazepina também são medicamentos comumente indicados, assim como outros anticonvulsivantes (lamotrigina, topiramato, gabapentina, oxicarbazepina), antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprazidona) e antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase – IMAO; tricíclicos; inibidores seletivos da recaptação da serotonina – ISRS) (MORENO et al., 2004; MORENO; MORENO; RATZKE, 2005; ROSA et al., 2009; SUPPES; DENNEHY, 2009). O uso de antidepressivos ainda é um tópico que apresenta grande possibilidade para

discussão, uma vez que podem ocasionar episódios hipomaníacos/maníacos e, por outro lado, existem descrições de benefícios do seu uso em casos mais graves (LAFER; SOARES, 2005).

1.4.2. Grupos de Apoio

Este tipo de tratamento apoia-se no fato de o indivíduo trabalhar na capacidade de reconhecer sinais ou sintomas que antecedem um episódio agudo e, com isso, aprender a lidar com esses sinais, evitando com que haja a ocorrência de um episódio. Tais aspectos têm sido considerados por muitos um dos mais importantes para um melhor prognóstico. Observa-se que a psicoterapia em grupo influencia, de forma significativa, na redução do índice de hospitalizações e na melhora do desempenho ocupacional, proporcionando assim uma melhor qualidade de vida para os portadores do transtorno (GRINBERG;YIN;CAMPANINI, 2010).

Segundo Gomes e Lafer (2007), o uso exclusivo da farmacoterapia no tratamento do TB não é inteiramente suficiente para o manejo da doença, sendo necessária a associação de alguma forma de psicoterapia (em grupo ou individual), sendo assim um tratamento multifatorial, associando mais de um tipo de tratamento, pode ser peça fundamental para a adesão do paciente ao tratamento e para um melhor prognóstico.

Desta forma, considerando os impactos significativos do transtorno bipolar para o indivíduo e para a sociedade, este trabalho se propõe a avaliar as hipóteses levantadas de forma que possa contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia e da etiologia da doença, uma vez que os estudos associando a microbiota com a etiologia do TB, apesar de recentes, vêm se mostrando muito promissores. Além disso, uma vez que se compreende melhor a doença, há a possibilidade de se buscar melhores formas de diagnóstico, profilaxia e tratamento.

1.5. Fisiopatologia do TB

O TB é considerado uma doença complexa, associada a altos índices de mortalidade, prejuízos socioeconômicos e prejuízo de funções cognitivas. Desde o primeiro episódio do TB já é possível observar uma piora na função cognitiva (ROBINSON et al., 2006). Assim como a intensidade e a frequência dos episódios, a piora cognitiva também aumenta de acordo com o avanço da doença e a frequência dos episódios de humor alterado (MARTINEZ-ARAN et al., 2004), evidenciando a importância de um diagnóstico preciso o mais cedo possível e de um acompanhamento de longo prazo. Os mecanismos dos episódios agudos estão associados à deterioração cognitiva e na saúde do paciente. Os episódios do TB podem possuir diferentes bases neurológicas e, sendo assim, o TB apresenta, possivelmente, um processo degenerativo no tecido nervoso central e periférico que é Episódio-Dependente, ou seja, a área neurológica afetada irá variar de paciente para paciente e de episódio para episódio (KAPCZINSKI; ANDREAZZA; SALVADOR, 2008). Estudos apontam que o declínio cognitivo é maior em episódios maníacos ou mistos do que em episódios de depressão bipolar, além de descreverem dificuldade em domínios cognitivos mesmo em períodos de eutímia.

Apesar de pouco compreendida, há algumas hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia do TB. Sendo elas relacionadas à: (i) aspectos neuroendócrinos; (ii) alterações de sono e ritmos biológicos; (iii) alterações estruturais e/ou funcionais do SNC; e (iv) alterações neuroquímicas. Além disso, as bases neurológicas conhecidas para o mecanismo dos estados de depressão e mania incluem alterações em sistemas monoaminérgicos e alterações nas seguintes regiões (Figura 3):

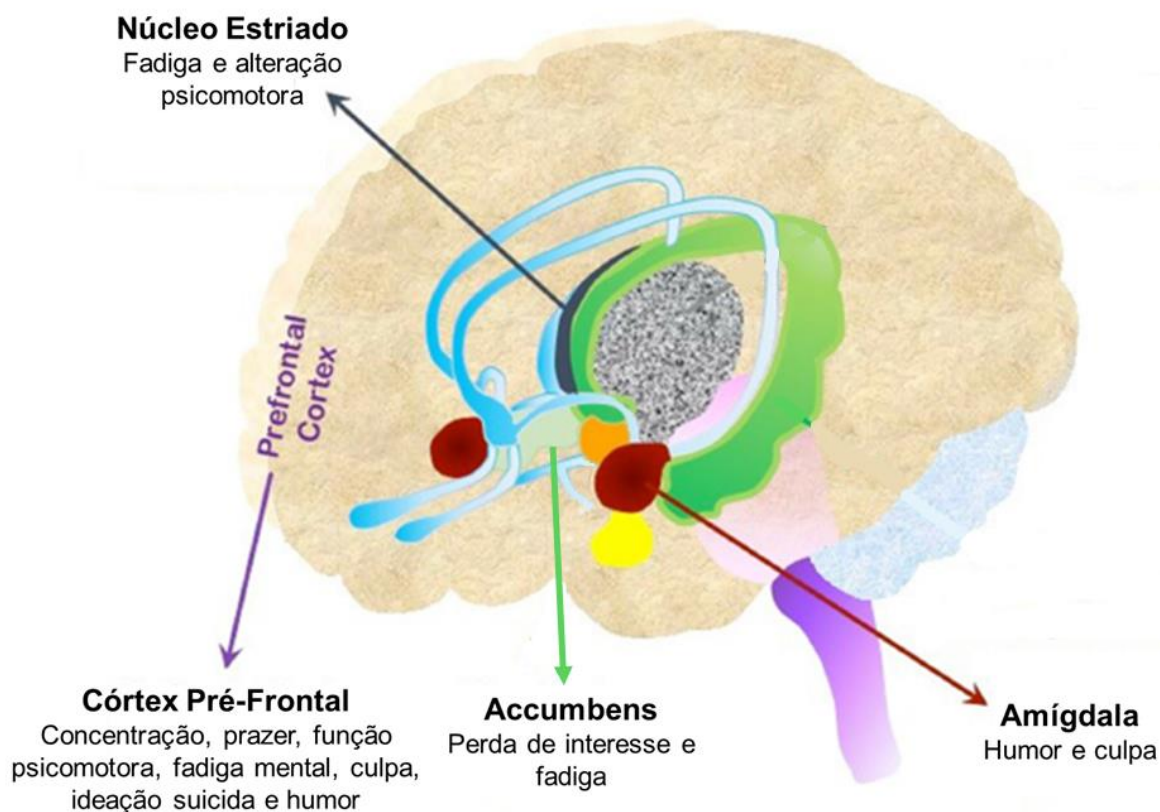


Figura 3: Regiões envolvidas no mecanismo dos estados de depressão e mania (MATHEE et al., 2020).

De um modo geral, os mecanismos para o estado de depressão costumam ser antagônicos/opostos aos mecanismos para o estado de mania. Por exemplo, no estado depressivo há uma deficiência em projeções monoaminérgicas para o córtex pré-frontal, enquanto no estado de mania há um aumento destas projeções nesta região. As causas dessas alterações ainda não são completamente compreendidas, porém, há diversas hipóteses que tentam explicá-las como, por exemplo, a regulação de fatores inflamatórios induzidos pela composição da microbiota.

A hipótese monoaminérgica é a mais aceita e é uma das principais explicações para as bases neurobiológicas dos transtornos de humor (LIU et al., 2018). Logo, as alterações de humor, principalmente episódios depressivos, são causados por conta de uma diminuição nos níveis de monoaminas, serotonina (5-HT), dopamina (DA) e Norepinefrina (NA) (HENINGER; DELGADO, 1996). Sendo assim, um dos principais alvos das terapias antidepressivas atuais envolve a regulação destes

neurotransmissores, que se dá principalmente pela inibição da recaptação ou inibição do metabolismo das monoaminas.

A 5-HT é sintetizada por neurônios localizados no núcleo da rafe. Estes neurônios possuem projeções serotoninérgicas em regiões corticais envolvidas com diferentes funções como, por exemplo, cognição, humor, apetite e sono (YOHN et al., 2017). Apesar de possuir função essencial no sistema nervoso central, o sistema digestivo é o maior produtor de serotonina em nosso organismo, sendo responsável por mais de 90% de sua produção (MARTIN et al., 2017). Além de se ligar a receptores pré e pós-sinápticos, o 5-HT produzido na fenda sináptica pode ser readaptado por transportadores SERT, que são alvos antidepressivos, resultando em uma modificação da duração do impacto do neurotransmissor (KULIKOV et al., 2018). Estudos realizados por Segi-Nishida (2017), foi possível observar-se que o tratamento crônico com antidepressivos resulta em um aumento da neurogênese na região do hipocampo, o que parece favorecer o efeito dos fármacos no tratamento (SEGI-NISHIDA, 2017). Este potencial neurotrófico da 5-HT aparenta estar envolvido com a estimulação da produção de BDNF (MARTINOWICH; LU, 2008).

A ligação entre doenças mentais e inflamação não é um assunto recente, mas devido à ineficácia dos tratamentos existentes, despertou-se um interesse de muitos acadêmicos na última década, com a inflamação desempenhando um papel fundamental na fisiopatologia dos transtornos do humor (FAGGIONI et al., 1995; ROSENBLAT et al., 2014). Parâmetros inflamatórios aumentados foram relatados com mais frequência no TDM, embora essa alteração também tenha sido documentada na TB. Como resultado, os transtornos do humor estão ligados a uma condição pró-inflamatória, possivelmente persistente e de baixo grau, que pode variar na TB dependendo do tipo de episódio de humor (ROSENBLAT et al., 2016). Quando comparadas aos macrófagos tratados com soro de pacientes eutímicos, as culturas de macrófagos expostos ao soro de pessoas com TB em crises de mania e depressão mostraram um aumento na produção de IL-1 β e TNF α (FERRARI et al., 2018). Esta evidência indica que pode haver uma diferença na composição plasmática de pacientes em episódios agudos e em remissão, indicando um fator inflamatório envolvido na fisiopatologia do TB.

1.6. Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é definida como um ecossistema complexo e dinâmico de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que coexistem em uma relação bidirecional com seu hospedeiro (FLOWERS et al., 2020). Este sistema é considerado dinâmico, uma vez que, está em constante mudança e adaptação, sendo influenciado por diversos fatores que podem interferir na composição e no funcionamento da microbiota. Em estudos realizados com ratos “Germ-Free” (sem microbiota), observou-se um aumento na resposta ao estresse, modulada pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (FLOWERS et al., 2020), além de uma diminuição das concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), serotonina (5-HT) e do receptor 5-HT_{1A} na região da amígdala e do hipocampo (ALAM et al., 2017). Sendo assim, observa-se uma relação evidente entre o papel da microbiota e sua influência em funções cerebrais.

A diversidade da microbiota intestinal pode ser influenciada por uma variedade de fatores, incluindo alimentos, condições de saúde e idade; no entanto, a diversidade bacteriana pode fornecer proteção contra doenças metabólicas e autoimunes (LE CHATELIER et al., 2013). Embora algumas pesquisas não tenham mostrado diferença significativa na diversidade da microbiota intestinal entre pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e indivíduos saudáveis (ZHENG et al., 2016), outros descobriram que a diversidade de espécies era maior em pacientes com TDM (JIANG et al., 2015). De fato, estudos realizados com pacientes com TDM, observaram uma relação entre microrganismos específicos da microbiota e sintomatologia da doença. A abundância de espécies, ou o número total de microrganismos detectados, foram preditivos para insônia e depressão, enquanto uma elevada concentração de *Enterobacteriaceae* foi preditivo para ansiedade. Além disso, abundância de *Lactobacillus* e *Enterococcus* foram relacionados à agitação psicomotora (MASON et al., 2017). Com isso, podemos observar uma clara relação entre aspectos da microbiota (como, por exemplo, abundância de espécies e composição) com funções cerebrais e sintomatologias de doenças psiquiátricas, fazendo com que estudos que entendam melhor essa via de sinalização sejam necessários para compreendermos melhor a fisiopatologia do TB.

2. OBJETIVO

O presente Trabalho de Conclusão de Curso tem por objetivo descrever o Transtorno Bipolar; apresentar hipóteses que relacionam o Transtorno Bipolar com aspectos da microbiota; discutir as hipóteses apresentadas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para descrever o Transtorno Bipolar e sua fisiopatologia e apresentar hipóteses que o relacionam com aspectos da microbiota, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 20 anos (2001-2021) nas bases científicas MEDLINE (via Pubmed), SciELO, SciFinder e outras que vieram a apresentar dados relevantes. Para isso foram utilizadas as seguintes palavras chave e suas associações: transtorno bipolar, transtorno maníaco-depressivo e microbiota intestinal. A busca foi feita também com seus correspondentes em inglês (*bipolar disorder, manic-depressive disorder and gut microbiota*).

4. RESULTADOS

Diversos estudos relacionam o TB com outras comorbidades como, por exemplo, doenças do trato gastrointestinal (TGI), normalmente associadas com inflamações crônicas. Estudos recentes mostram que a microbiota intestinal desempenha um papel essencial em transtornos mentais. O chamado eixo cérebro-intestino (*brain-gut axis*) é mediado por, pelo menos, quatro vias diferentes: (I) sistema nervoso parassimpático (principalmente via Nervo Vago); (II) sistema imune; (III) sistema neuroendócrino; e (IV) sistema circulatório (transporte de metabólitos neuroativos e neurotransmissores produzidos no intestino) (ALAM et al., 2017). A composição da microbiota possui importante papel neste eixo, uma vez que, pode afetar diversas funções como a de fatores pró ou anti-inflamatórios no TGI, assim como a permeabilidade do TGI. A inflamação do TGI pode levar ao fenômeno de “vazamento do intestino” (*Gut leak*), o que causa um vazamento de certas moléculas

do intestino, normalmente lipopolissacarídeos (LPS) associados à bactérias Gram-negativas, podendo atingir a circulação e, desta forma, aumentar a concentração de citocinas pró-inflamatórias. Pacientes com TB normalmente apresentam baixas concentrações destas citocinas e, durante episódios de depressão ou mania, observa-se um aumento (BAI et al., 2014). Além disso, estudos mostraram um aumento nas concentrações séricas de CD14 solúvel, um marcador de translocação bacteriana, em pacientes com TB. Além disso, o uso de medicamentos, como antipsicóticos ou produtos dietéticos, mostrou um efeito atenuante em relação a esse fenótipo de vazamento intestinal (SEVERANCE et al., 2012; SEVERANCE et al., 2017).

O LPS é um dos componentes principais da membrana exterior de bactérias gram-negativas, contribuindo para a integridade estrutural da bactéria e protegendo sua membrana de certos tipos de ataque químico. Normalmente, a barreira gastrointestinal evita que bactérias gram-negativas e o LPS atinjam a circulação. Porém, é possível que haja uma penetração na barreira por essas moléculas, possibilitando que essas moléculas atinjam a Lâmina própria e até mesmo linfonodos mesentéricos (WIEST; GARCIA-TSAO, 2005). A partir deste ponto, as bactérias gram-negativas e/ou o LPS são liberadas na circulação. Uma vez que atinge a circulação, o LPS irá se ligar em receptores Toll-like 4 (TLR4) e desencadear uma resposta inflamatória, culminando na liberação de citocinas como, por exemplo, IL-6, IL-1 e TNF- α (SCOTT et al., 2017).

Aspectos da vida moderna, como novos padrões de hábitos alimentares, o uso massivo de antibióticos ou estresse contínuo podem alterar a composição e/ou concentração da microbiota, fenômeno que é conhecido como disbiose (GUARNER, 2014; SLYEPCHENKO et al., 2017). A disbiose, a partir de transmissores produzidos por microrganismos patogênicos e por meio do nervo vago, induz a ativação de processos inflamatórios e de estresse oxidativo, bem como mecanismos neuromoduladores e epigenéticos (DINAN; CRYAN, 2017). Todos esses fenômenos afetam o sistema neuroendócrino, como o eixo HPA e o SNC, afetando o comportamento do indivíduo (KELLY et al., 2016). Visto que o TB já havia sido associado às alterações imunológicas, porém com a causa desconhecida, a disbiose pode ser apresentada como possível intermediário entre os pontos do eixo intestino-cérebro.

Um fato a favor da influência da microbiota intestinal e das doenças mentais, são relatos de pacientes que apresentaram como efeito adverso, um quadro de mania induzida pelo uso de antibióticos. A incidência crescente desses episódios tem sido associada ao aumento da prescrição de antibióticos (LEGENDRE et al., 2017). O mecanismo por trás da ação dos antibióticos e sua ligação com a mania aguda são desconhecidos. Após o tratamento com antibióticos, a manifestação de sintomas psiquiátricos persistentes e/ou agudos pode revelar novos *insights* sobre o papel da comunicação bidirecional entre a microbiota e o cérebro.

A conectividade do eixo intestino-cérebro é um conceito que vem sendo muito explorado e aperfeiçoado nos últimos anos, havendo autores discutindo até a expansão deste conceito para “eixo microbiota-intestino-cérebro” (SALAGRE et al., 2017). Isso se dá pelo fato de estudos, realizados por Painold et al. (2019), apontarem que a abundância e diversidade de espécies de microrganismos é menor em pacientes com TB, sugerindo assim que a composição da microbiota desempenha importante papel na regulação deste eixo.

Sudo et al. (2004) foram os primeiros a demonstrarem, por meio de camundongos “Germ-Free”, que a presença da microbiota intestinal modula a resposta do eixo HPA ao estresse. Este estudo mostrou que camundongos *Germ Free* apresentavam uma elevada resposta ao estresse, medida pelas concentrações do hormônio adrenocorticotrófico e da corticosterona, em comparação aos camundongos do grupo controle. Além disso, pode-se observar uma reversão nesta resposta exacerbada do eixo HPA uma vez que foram introduzidos *Bifidobacterium infantis* nos camundongos.

Uma característica fundamental da psicopatologia do TB (i.e. ciclicidade da doença) parece corresponder a um mau funcionamento neurobiológico do sistema do ciclo circadiano, que é mantido pelo núcleo supraquiasmático (SCN) (DALLASPEZIA; BENEDETTI, 2009, 2015). A melatonina (MLT) é um importante regulador neuroquímico do mecanismo do ciclo circadiano. Este neuromodulador é derivado da serotonina (5-HT) e é produzido principalmente durante a noite na glândula pineal. A MLT e seu precursor, o triptofano, desempenham um papel regulador essencial nos processos gastrointestinais, além de estarem relacionados pelo fato de o intestino ser o principal órgão envolvido na produção periférica de MLT (BUBENIK, 2002). As mudanças no metabolismo do triptofano no intestino foram associadas ao aumento

da permeabilidade gastrointestinal, que tem sido associada às doenças mentais (KELLY et al., 2015). A MLT reduz o peso corporal, a esteatose hepática, a inflamação sistêmica de baixo grau, melhora a resistência à insulina e altera substancialmente a composição da microbiota intestinal em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura (HFD) (XU et al., 2017). De acordo com um estudo recente, a MLT melhora o metabolismo lipídico em camundongos em uma dieta HFD, provavelmente por meio da reprogramação da microbiota (YIN et al., 2018). A relevância da microbiota intestinal na modulação das diferentes atividades fisiológicas da MLT é destacada por esses resultados, apesar de relativamente limitados e recentes.

Evans et al. (2017) analisaram o microbioma das fezes de pacientes com TB e pacientes saudáveis. Os autores encontraram diferenças significativas na flora intestinal de ambos os grupos como, por exemplo, redução da abundância relativa de *Faecalibacterium* em pacientes com TB quando comparados com o grupo controle. A *Faecalibacterium* é uma bactéria gram-positiva presente em nossa microbiota que tem propriedades anti-inflamatórias. Além disso, o aumento de *Faecalibacterium* apresentou correlação com melhor qualidade de sono e sintomas menos graves de depressão. Outro estudo realizado também relatou diminuição de *Faecalibacterium* e *Ruminococcaceae* em pacientes com TB (PAINOLD et al., 2019).

Uma conexão entre o gênero *Flavonifractor* e TB foi observada em pacientes recém-diagnosticados, no entanto, isso pode ser mascarado por variáveis como tabagismo e sexo feminino (COELLO et al., 2019). A microbiota intestinal pode desempenhar um papel no desenvolvimento do TB, alterando o estado epigenético das moléculas do ciclo circadiano (BENGESSER et al., 2019). Além de pacientes com TB ativo, a microbiota intestinal daqueles com alto risco, devido ao fator da hereditariedade, de TB foi estudada. Os componentes bacterianos intestinais de parentes de primeiro grau não afetados e pessoas saudáveis não diferiram significativamente (COELLO et al., 2019)

Shaohua Hu et al.(2019), avaliaram a microbiota de controles saudáveis e pacientes com TB. Os resultados mostraram aumento do filo Firmicutes em pacientes saudáveis, enquanto o grupo Bacteroidetes mostrou-se mais abundante em pacientes com TB. Abundância de Parabacteroides, Bacteroides, Weissella, e Halomonas também foi observada em pacientes com TB quando comparados com indivíduos controle, enquanto os gêneros Roseburia, Faecalibacterium, Ruminococcus,

Gemmiger, Parasutterella, e Coprococcus apresentaram maior abundância no grupo controle. Os filos Roseburia, Faecalibacterium e o gênero Coprococcus foram consistentemente maiores em pacientes controle.

As ligações entre os indicadores clínicos e a microbiota intestinal podem ser fatores importantes para compreender as correlações e mecanismos do eixo intestino-cérebro. Em pacientes com TB, as taxas de abundância dos gêneros bacterianos aparentam estar intimamente ligadas aos parâmetros clínicos e à gravidade da depressão. A abundância de Allisonella foi favoravelmente associada à duração da doença, enquanto a abundância de Escherichia/Shigella, Flavonifractor e Staphylococcus foram negativamente correlacionados. A pontuação na escala MADRS (Escala de Depressão de Montgomery-Asberg) também mostrou estar inversamente relacionada com a quantidade de Acetanaerobacterium, Stenotrophomonas, Anaerotruncus e Raoultella, mas diretamente correlacionada com Acinetobacter e Cronobacter (HU et al., 2019).

Pacientes com TB apresentaram menor abundância de várias bactérias produtoras de butirato, incluindo as espécies Roseburia, Faecalibacterium e Coprococcus, em comparação com controles saudáveis (HU et al., 2019). Ácidos graxos de cadeia curta como butirato, ácido acético e ácido valérico podem ser produzidos por essas bactérias (TANCA et al., 2017). O butirato, importante fonte de energia para os colonócitos, é um dos produtos primários da microbiota colonizada (CANANI et al., 2011). Este composto está envolvido na acomodação imunológica, controle da barreira intestinal, metabolismo intestinal e modulação de energia (LEONEL; ALVAREZ-LEITE, 2012). Muitas doenças sistêmicas têm sido associadas ao butirato, incluindo hemoglobinopatia, doenças metabólicas hereditárias, hipercolesterolemia, resistência à insulina e acidente vascular cerebral isquêmico (CANANI et al., 2011). Além disso, o butirato no SNC pode influenciar a função hipocampal e estimular a produção de BDNF, que foi demonstrado em modelos animais ter efeitos semelhantes aos dos antidepressivos (WEI et al., 2014). Portanto, níveis inadequados de bactérias produtoras de butirato em pacientes com TB podem contribuir para o desenvolvimento da doença.

A consistência dos estudos que relacionam certas bactérias do intestino ao humor e ao comportamento implica que os microrganismos do intestino grosso podem ser um indicador de doenças que apresentam um estado depressivo. Essas descobertas mostram que o suplemento ou as técnicas nutricionais destinadas a

umentar terapeuticamente microorganismos benéficos, como *Faecalibacterium*, em pacientes com TB podem ajudar a reduzir a sintomatologia da doença.

Atualmente, diversos estudos têm sido realizados trazendo informações relevantes dessa interação entre microbioma e hospedeiro. Segundo a base de dados PharmacoMicrobiomics (www.pharmacomicrobiomics.com) já foram identificados mais de 60 fármacos que possuem algum tipo de interação com a microbiota. Essa interação pode influenciar o tratamento de diversas maneiras, desde ter uma influência direta na farmacocinética até modificar a atividade de enzimas hepáticas, alterando assim o metabolismo do fármaco indiretamente. A heterogeneidade da microbiota intestinal, variando de indivíduo para indivíduo, pode contribuir para resposta de cada paciente frente ao tratamento, resultando em uma concentração sérica diferente. Além disso, estudos mostram que uma grande proporção de fármacos exerce atividade direta contra microorganismos comensais presentes na microbiota, alterando assim o seu funcionamento.

O FDA possui diversos tratamentos farmacoterapêuticos registrados para o tratamento tanto de casos agudos quanto crônicos do TB. Dentre eles, é possível citar o lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos. Segundo estudos (YATHAM et al., 2018), a monoterapia seria o ideal para o tratamento do TB, porém a terapia combinada é frequentemente usada. De 39 a 52% dos pacientes que, inicialmente, apresentam uma melhora dos sintomas de um episódio de TB tendem a apresentar piora dos sintomas ou aumento da recorrência de episódios, causando assim um efeito rebote (TOHEN et al., 2003). Estes dados sugerem que a interação entre a microbiota intestinal e o fármaco podem explicar esta perda de efetividade/ausência de remissão dos sintomas, visto que a microbiota intestinal é o primeiro ponto de contato entre o organismo humano e os fármacos ingeridos de forma oral. Desta forma, alterações na microbiota poderiam estar associadas a alteração da absorção e da interação destes medicamentos.

5. DISCUSSÃO

Tratamentos pré-clínicos e clínicos que possuem como alvo a microbiota intestinal mostraram melhora no quadro de diversas doenças psiquiátricas (GONDALIA et al., 2019). Associações entre a qualidade da dieta e a saúde mental foram observadas em estudo realizado por Sarris et al. (2015). Essa associação pode estar relacionada com a saúde intestinal.

A microbiota intestinal é reconhecida por ter papéis importantes na formação e funcionamento do sistema imunológico, além de atividades como a homeostase da barreira intestinal, absorção de alimentos e distribuição de gordura (GOMEZ DE AGÜERO et al., 2016; ROUND; MAZMANIAN, 2009). Estudos sugerem que em algumas doenças crônicas, a disbiose pode ser fator importante para a doença, considerando que a diversidade da microbiota, sua estabilidade e sua atividade metabólica podem influenciar a doença, de forma a melhorar ou piorar o quadro (COLLINS, 2014; ROUND; MAZMANIAN, 2009).

Em estudos realizados por Leboyer et al. (2012), foi possível observar que pacientes com transtornos psiquiátricos têm um risco aumentado para algumas comorbidades. Como por exemplo, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes, e doenças autoimunes. Todas essas comorbidades estão, de alguma forma, relacionadas com processos inflamatórios e podem ser prevenidas/tratadas com abordagens dietéticas (SCHOLEY, 2018). Sendo assim, um melhor entendimento dos mecanismos básicos da doença, incluindo fatores nutricionais e a saúde do TGI podem identificar futuros alvos e estratégias de tratamento.

O aumento da atividade de citocinas inflamatórias periféricas, particularmente concentrações elevadas de IL-6, TNF α e proteína C-reativa (CRP), é uma característica observada em pacientes com TB (BARBOSA et al., 2014; KAPCZINSKI et al., 2011). Em função disso, alguns estudos sugerem que o TB poderia ser classificado como um doença crônica inflamatória, pois está relacionada com processos inflamatórios centrais e sistêmicos (GOLDSTEIN et al., 2009; HAMDANI et al., 2013).

Em consonância ao exposto acima, aumento de PCR foi observado tanto em períodos de mania (DICKERSON et al., 2007) quanto em períodos de quadros depressivos (DICKERSON et al., 2015). Em outros estudos, realizados por Dargél et

al. (2015), encontrou-se um aumento na concentração de PCR em pacientes com TB em relação ao grupo controle durante períodos de mania e eutímia, porém não esse aumento não foi observado em quadros depressivos. Além disso, constatou-se que a PCR está diretamente ligada com a chamada reatividade emocional. A reatividade emocional é um conceito que pode contribuir para a melhor caracterização dos sintomas subsindrômicos do humor em indivíduos com TB em períodos de remissão. Os autores também observaram que a concentração de PCR é maior tanto em indivíduos com reatividade emocional aumentada quanto em pacientes com reatividade emocional diminuída quando comparados com indivíduos com reatividade emocional normal (DARGÉL et al., 2015).

Também há evidências de uma superexpressão de IL-6 em pacientes com TB (DREXHAGE et al., 2010; HOPE et al., 2011). A IL-6 é uma citocina pleiotrópica envolvida na ativação do sistema imune e em processos regenerativos. Além disso, a IL-6 possui papel importante na estimulação da produção de citocinas inflamatórias como, por exemplo, a PCR (HAMDANI et al., 2013). A produção de citocinas inflamatórias parece diferir entre os diferentes estados afetivos do TB. Concentrações elevadas de IL-6 durante o período de mania diminuem uma vez que se tem a remissão clínica; no entanto, não se observa diminuição nas concentrações elevadas de TNF α (KIM et al., 2007). Em quadros depressivos, a expressão de TNF α aumenta, observando-se diminuição com a remissão clínica (LADABAUM et al., 2012).

Em estudos realizados por Maes et al. (2008), observou-se que quadros depressivos estão correlacionados com um aumento da imunoglobulinas IgM e IgA, que é causado devido à resposta inflamatória ao LPS. Esses dados sugerem que essa resposta pode estar ligada a resposta imune ao LPS e à translocação bacteriana devido a um aumento na permeabilidade intestinal. Em ratos, a administração intravenosa de LPS induziu comportamentos depressivos e de ansiedade (ENGELAND et al., 2003). Severance et al. (2013) relataram aumento de marcadores de translocação bacteriana, CD14 solúvel e LBP, na circulação sistêmica em pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia.

Os neurotransmissores envolvidos em transtornos psiquiátricos e que são produzidos, não exclusivamente, pela microbiota intestinal são os seguintes: ácido γ -aminobutírico (GABA) (produzido por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), *norepinefrina*

(produzido por *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*), serotonina (produzido por *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*), dopamina (produzido por *Bacillus*, *Serratia*) e acetilcolina (produzido por *Lactobacillus*) (BARRETT et al., 2012; LYTE, 2011).

Nas vias neurais ascendentes, o nervo vago desempenha funções eferentes e aferentes, contendo cerca de 80% das fibras nervosas sensoriais que transportam informações dos órgãos somáticos para o SNC (GONDALIA et al., 2019). O nervo vago foi correlacionado com os efeitos dos probióticos e das bactérias intestinais na função cerebral. As infecções no trato gastrointestinal por *Campylobacter jejuni*, por exemplo, causam comportamento semelhante à ansiedade em camundongos e ativam áreas cerebrais relacionadas com a função autonômica por meio da via vagal (GOEHLER et al., 2008). Além disso, em um modelo de camundongo, os probióticos como a cepa *Lactobacillus* influenciam o comportamento emocional e a expressão do receptor GABA central (BRAVO et al., 2011). Este efeito não foi observado em camundongos vagotomizados (sem o nervo vago), indicando que a via vagal estava envolvida. Bercik et al. (2011) observaram que a *Bifidobacterium longum* normaliza comportamentos semelhantes aos da ansiedade em camundongos que sofrem de colite viral. No entanto, os camundongos tratados com probióticos tiveram um período de latência mais longo após a vagotomia, indicando que o impacto do probiótico no comportamento de ansiedade foi perdido. Ensaios clínicos são necessários para verificar se a microbiota intestinal tem uma influência comparável no humor em humanos.

Como estabelecido anteriormente, as terapias tradicionais de TB podem ser ineficazes em termos de modificação da doença e manutenção da função (GITLIN et al., 1995; PERLIS et al., 2006), implicando que novas técnicas, como terapia autônoma ou adjuvante, podem ser necessárias. Uma vez que a alteração microbiana intestinal foi identificada como um papel mediador potencial na etiologia dos problemas de saúde mental, como TB (EVANS et al., 2017), houve um aumento do interesse em medicamentos que têm como alvo a microbiota intestinal. O estado da microbiota intestinal humana e a inflamação podem ter uma ligação recíproca que influencia o cérebro e o comportamento e é influenciada pela nutrição (Figura 4).

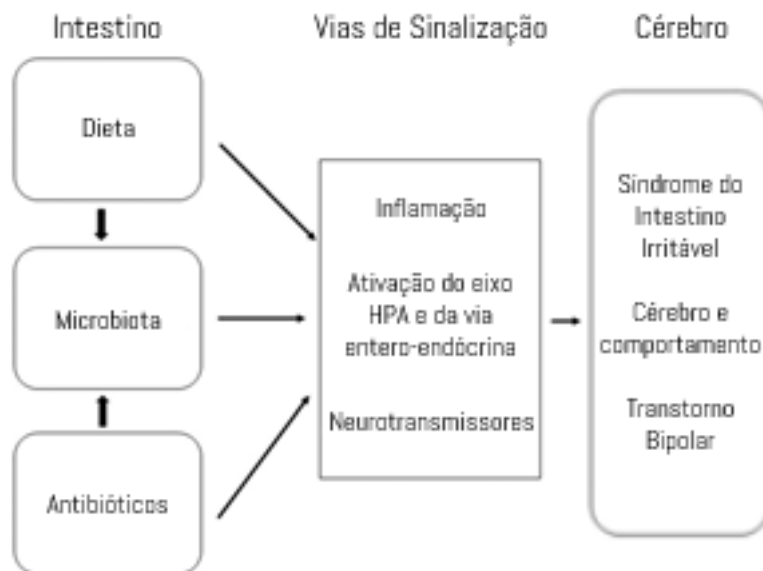


Figura 4: A Relação recíproca entre o microbioma humano e a dieta, inflamação e transtornos de humor (GONDALIA et., 2019)

Os efeitos da medicação psicotrópica no microbioma e na função gastrointestinal são pouco conhecidos. Cussotto et al. (2019) analisou os efeitos antimicrobianos de psicotrópicos (antidepressivos como venlafaxina, fluoxetina, bem como outros psicotrópicos como lítio, valproato e aripiprazol) em duas cepas bacterianas, *Lactobacillus rhamnosus* e *E. coli*, bem como seus efeitos sobre a microbiota e os parâmetros gastrointestinais em ratos. Lítio, valproato e aripiprazol aumentaram a diversidade microbiana, mas não tiveram efeito na permeabilidade gastrointestinal, de acordo com os resultados. No íleo, entretanto, escitalopram, venlafaxina e fluoxetina aumentaram a permeabilidade. De modo geral, o impacto dos medicamentos psiquiátricos no microbioma e em parâmetros do TGI possibilita que se tenham *insights* sobre seu modo de ação e efeitos adversos, e abre a porta para terapias direcionadas ao microbioma para doenças psicológicas.

Há um consenso crescente de que a medicina nutricional deve ser considerada uma parte importante da psiquiatria (SARRIS et al., 2015). Dietas ricas em peixes (especialmente peixes oleosos), vegetais, frutas, nozes e grãos, por exemplo, foram associadas a uma prevalência mais baixa de problemas mentais (DAVISON; KAPLAN, 2012; JACKA et al., 2010; SÁNCHEZ-VILLEGAS et al., 2009), enquanto

uma dieta ocidental rica em alimentos processados tem sido associada aos transtornos depressivos (JACKA et al., 2010). Um padrão alimentar tradicional é menos frequente no ambiente alimentar contemporâneo típico das nações ocidentais, com maior ênfase em bens embalados, processados e que economizam tempo (SARRIS et al., 2015). O potencial da nutrição para ter um papel no manejo de psicopatologias, como TB, merece consideração devido à evidência de que uma dieta pobre pode afetar o humor e talvez causar transtornos de humor. Um estudo abrangente observou que uma dieta semelhante a um padrão alimentar típico do Mediterrâneo é eficaz no tratamento da depressão (RAHE et al., 2014). A maioria das evidências que apoiam os benefícios positivos das variáveis dietéticas vem de pesquisas transversais (BEYDOUN et al., 2010; JACKA et al., 2010). Os poucos estudos prospectivos realizados até o momento encontraram uma ligação entre a qualidade dos alimentos e o risco de transtornos do humor ao longo do tempo (SÁNCHEZ-VILLEGAS et al., 2009), embora sejam necessárias mais pesquisas.

Em termos de componentes dietéticos, Sylvia et al. (2013) observaram que o nutriente colina, o aminoácido triptofano e magnésio ajudaram a melhorar quadros de mania, enquanto os ácidos graxos ômega-3, inositol, folato e cromo melhoraram os sintomas depressivos. Além disso, foi demonstrado que os ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa diminuem os sintomas depressivos em pessoas com TB (MCNAMARA, 2015). No entanto, existem resultados mistos, com alguns estudos indicando melhorias nos sintomas de mania ou depressão (FRANGOU et al., 2006; WOZNIAK et al., 2007) e outros relatando pouco ou nenhum efeito (GRACIOUS et al., 2010; MURPHY et al., 2012). Além disso, o ácido docosahexaenóico eritrocitário (DHA), um marcador do consumo frequente de peixe ou óleo de peixe, foi associado a sintomas maníacos no primeiro episódio de TB, de acordo com McNamara (2015). A dieta tem um impacto significativo na composição da microbiota intestinal, sendo que mudanças na dieta resultam em alterações na microbiota. A aderência de *Lactobacillus* à mucosa jejunal de leitões gnotobióticos foi positivamente influenciada pela administração de ácidos graxos ômega-3 (BOMBA et al., 2002), mostrando que a intervenção dietética pode influenciar a concentração intestinal desta bactéria e pode desempenhar um papel importante na determinação da composição microbiana.

A fisiopatologia do TB tem sido associada à expressão de BDNF, com estudos indicando uma ligação entre a expressão do BDNF em estados maníacos e deprimidos. Uma dieta de estilo ocidental reduz as concentrações de BDNF

rapidamente (MOLTENI et al., 2002), mas uma dieta mediterrânea os aumenta (SÁNCHEZ-VILLEGAS et al., 2011). De acordo com Jacka et al. (2011), seguir um padrão alimentar tradicional está associado a um risco menor de TB, mas seguir um padrão alimentar ocidental ou moderno está associado a um risco maior de TB. Os autores afirmaram que a direção da causa não pode ser identificada e que, para resolver esse problema, estudos longitudinais bem delineados são necessários. Vários estudos mostraram que os hábitos alimentares podem influenciar os processos bioquímicos associados ao TB (LOPRESTI; JACKA, 2015). Além disso, podem ter impacto não apenas na etiologia do TB, mas também no tratamento e na qualidade de vida.

A suplementação de probióticos pode ser usada como uma técnica adjuvante para modular as respostas ao estresse, sintomas de ansiedade e depressão, desempenho cognitivo e crises frequentes de mania e depressão, de acordo com descobertas recentes sobre o papel da microbiota intestinal no funcionamento cognitivo e afetivo (AKKASHEH et al., 2016; DICKERSON et al., 2018; PINTO-SANCHEZ et al., 2017; REININGHAUS et al., 2018). Reininghaus et al. (2018) administraram um probiótico durante três meses para 20 pacientes eufímicos com TB. Após 1 e 3 meses de terapia, houve melhorias substanciais na atenção e velocidade de processamento psicomotor (com melhora da função executiva em apenas 3 meses). O estudo mostrou que os probióticos podem ajudar as pessoas com TB a melhorar seu desempenho cognitivo. Outra pesquisa com suplementação de probióticos (DICKERSON et al. 2018) incluiu 66 pacientes que foram hospitalizados por mania e foram aleatoriamente designados para receber probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium animalis*) ou um suplemento de placebo após receberem alta hospitalar. Quando comparado ao grupo do placebo, a suplementação de probióticos foi associada a uma redução substancial no tempo para todas as reinternações. Além disso, a terapia com probióticos reduziu o número de dias de hospitalização.

Um experimento controlado randomizado analisou os efeitos de uma intervenção probiótica de 4 semanas no humor em 20 pessoas saudáveis (probióticos multiespécies com espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*). Os participantes que receberam uma intervenção probiótica tiveram uma resposta cognitiva consideravelmente mais baixa ao humor triste do que aqueles que receberam placebo (STEENBERGEN et al., 2015). Na condição probiótica, os autores também notaram

uma diminuição dos pensamentos negativos. Um experimento de três semanas com uma bebida láctea contendo um probiótico produziu resultados semelhantes (BENTON et al., 2007). Aqueles que pontuaram mais baixo em uma escala de depressão/exaltação no início do estudo relataram melhorias no humor.

Em contraste, um ensaio de suplementação com probióticos (ROMIJN et al., 2017) com o objetivo de melhorar o estresse do humor e ansiedade em 69 adultos com baixo humor não encontrou melhorias significativas nas medidas de resultados psicológicos ou indicadores sanguíneos de inflamação. Isso pode significar que os estudos com probióticos para resultados psicológicos devem levar em consideração aspectos metodológicos, incluindo a duração do período de intervenção, a cepa empregada, tamanho da amostra, terapia adjuvante, gravidade, cronicidade e resistência ao tratamento. Estudos clínicos que utilizam probióticos para alterar a microbiota intestinal ou melhorar a saúde intestinal são urgentemente necessários para avaliar a função da microbiota no TB.

6. CONCLUSÃO

Espera-se que muitos outros papéis do microbioma sejam revelados devido ao ritmo acelerado da pesquisa da ciência microbiana. Os pesquisadores estão se tornando mais conscientes da conexão entre o intestino e o cérebro, e estão procurando maneiras de usar as funções de uma microbiota intestinal saudável para tratar distúrbios psiquiátricos. Tratamentos de medicina de precisão que utilizam atividades microbianas intestinais podem ser vantajosos em um futuro próximo. No entanto, como o microbioma é um ecossistema complexo e dinâmico, pesquisas adicionais são necessárias para compreender totalmente seu envolvimento na doença do hospedeiro e seu potencial para o tratamento de TB.

Embora tenhamos estudos limitados sobre a ligação entre o microbioma intestinal e o TB, está claro que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na ativação imunológica e pode, portanto, ser um alvo para um possível tratamento adjuvante do TB. Também está claro que o TB tem um componente inflamatório que pode ser influenciado por mudanças na dieta, o que pode estar conectado de alguma forma às populações do microbioma. Devido à complexidade do TB e aos resultados incertos associados à medicação, os tratamentos adjuvantes

são essenciais. Novos estudos ligando nutrição, microbiota intestinal e saúde mental podem levar a opções de terapia mais realistas para a fisiopatologia do TB. Estudos futuros sobre o perfil inflamatório dos padrões alimentares, com foco em itens que auxiliam na saúde da microbiota intestinal, são essenciais e podem ajudar as pessoas com TB a terem um tratamento mais eficaz. Dado o papel da microbiota intestinal no humor e na ansiedade, é possível que as oscilações de humor no TB estejam ligadas ao microbioma; no entanto, mais pesquisas com estudos de acompanhamento de longo prazo são necessárias para investigar essa hipótese.

REFERÊNCIAS

AKKASHEH, G.; KASHANI-POOR, Z.; TAJABADI-EBRAHIMI, M.; et al. 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, 2016.

ALAM, R.; ABDOLMALEKY, H. M.; ZHOU, J.-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, v. 174, n. 6, p. 651–660, 2017.

BAI, Y.-M.; SU, T.-P.; TSAI, S.-J.; et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 166, p. 187–192, 2014.

BARBOSA, I. G.; MORATO, I. B.; DE MIRANDA, A. S.; et al. A preliminary report of increased plasma levels of IL-33 in bipolar disorder: further evidence of pro-inflammatory status. **Journal of affective disorders**, v. 157, p. 41–44, 2014.

BARRETT, E.; ROSS, R. P.; O'TOOLE, P. W.; FITZGERALD, G. F.; STANTON, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. **Journal of applied microbiology**, v. 113, n. 2, p. 411–417, 2012.

BENGESESSER, S. A.; MÖRKL, S.; PAINOLD, A.; et al. Epigenetics of the molecular clock and bacterial diversity in bipolar disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 101, p. 160–166, 2019.

BENTON, D.; WILLIAMS, C.; BROWN, A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. **European journal of clinical nutrition**, v. 61, n. 3, p. 355–361, 2007.

BERCIK, P.; PARK, A. J.; SINCLAIR, D.; et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. **Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society**, v. 23, n. 12, p. 1132–1139, 2011.

BEYDOUN, M. A.; SHROFF, M. R.; BEYDOUN, H. A.; ZONDERMAN, A. B. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults. **Psychosomatic medicine**, v. 72, n. 9, p. 862–873, 2010.

BOMBA, A.; NEMCOVÁ, R.; GANCARCÍKOVÁ, S.; et al. Improvement of the probiotic effect of micro-organisms by their combination with maltodextrins, fructo-oligosaccharides and polyunsaturated fatty acids. **The British journal of nutrition**, v. 88 Suppl 1, p. S95–9, 2002.

BRAVO, J. A.; FORSYTHE, P.; CHEW, M. V.; 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 of the United States of America**, v. 108, n. 38, p. 16050–16055, 2011.

BUBENIK, G. A. Localization, Function, and Clinical Relevance. **Digestive diseases and sciences**, v. 47, n. 10, p. 2336–2348, 2002.

CANANI, R. B.; COSTANZO, M. D.; LEONE, L.; et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 17, n. 12, p. 1519–1528, 2011.

CARDOSO, B. M.; KAUER-SANT'ANNA, M. Co-morbidades psiquiátricas no transtorno bipolar. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 217-27.

CHENGAPPA, K. N. R.; KUPFER, D. J.; FRANK, E.; et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 9, p. 1636–1642, 2003.

COELLO, K.; HANSEN, T. H.; SØRENSEN, N.; et al. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. **Brain, behavior, and immunity**, v. 75, p. 112–118, 2019.

COLLINS, S. M. A role for the gut microbiota in IBS. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 11, n. 8, p. 497–505, 2014.

CUSSOTTO, S.; STRAIN, C. R.; FOUHY, F.; et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 5, p. 1671–1685, 2019.

DALLASPEZIA, S.; BENEDETTI, F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. **Current psychiatry reports**, v. 11, n. 6, p. 488–493, 2009.

DALLASPEZIA, S.; BENEDETTI, F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. **Current psychiatry reports**, v. 17, n. 8, p. 606, 2015.

DARGÉL, A. A.; GODIN, O.; KAPCZINSKI, F.; KUPFER, D. J.; LEBOYER, M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 142–150, 2015.

DAVISON, K. M.; KAPLAN, B. J. Nutrient intakes are correlated with overall psychiatric functioning in adults with mood disorders. **Canadian journal of psychiatry**. *Revue canadienne de psychiatrie*, v. 57, n. 2, p. 85–92, 2012.

DEL-PORTO, J. A.; DEL-PORTO, K. O. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 32, p. 7–14, 2005. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DICKERSON, F.; ADAMOS, M.; KATSAFANAS, E.; et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. **Bipolar disorders**, v. 20, n. 7, p. 614–621, 2018.

DICKERSON, F.; KATSAFANAS, E.; SCHWEINFURTH, L. A. B.; et al. Immune alterations in acute bipolar depression. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 132, n. 3, p. 204–210, 2015.

DICKERSON, F.; STALLINGS, C.; ORIGONI, A.; BORONOW, J.; YOLKEN, R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological** ;/, v. 31, n. 4, p. 952–955, 2007.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Microbes, Immunity, and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 178–192, 2017.

DREXHAGE, R. C.; KNIJFF, E. M.; PADMOS, R. C.; et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 10, n. 1, p. 59–76, 2010.

ENGELAND, C. G.; KAVALIERS, M.; OSSENKOPP, K.-P. Sex differences in the effects of muramyl dipeptide and lipopolysaccharide on locomotor activity and the development of behavioral tolerance in rats. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 74, n. 2, p. 433–447, 2003.

EVANS, S. J.; BASSIS, C. M.; HEIN, R.; et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. **Journal of psychiatric research**, v. 87, p. 23–29, 2017.

FAGGIONI, R.; BENIGNI, F.; GHEZZI, P. Proinflammatory cytokines as pathogenetic mediators in the central nervous system: brain-periphery connections. **Neuroimmunomodulation**, v. 2, n. 1, p. 2–15, 1995.

FERRARI, P.; PARISI, M. M.; COLOMBO, R.; et al. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum from Individuals with Bipolar Disorder. **Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 103–108, 2018.

FLOWERS, S. A.; WARD, K. M.; CLARK, C. T. The Gut Microbiome in Bipolar Disorder and Pharmacotherapy Management. **Neuropsychobiology**, v. 79, n. 1, p. 43–49, 2020.

FRANGOU, S.; LEWIS, M.; MCCRONE, P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 188, p. 46–50, 2006.

GITLIN, M. J.; SWENDSEN, J.; HELLER, T. L.; HAMMEN, C. Relapse and impairment in bipolar disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 152, n. 11, p. 1635–1640, 1995.

GOEHLER, L. E.; PARK, S. M.; OPITZ, N.; LYTE, M.; GAYKEMA, R. P. A. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. **Brain, behavior, and immunity**, v. 22, n. 3, p. 354–366, 2008.

GOLDSTEIN, B. I.; KEMP, D. E.; SOCZYNSKA, J. K.; MCINTYRE, R. S. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 1078–1090, 2009.

GOMES, B. C.; LAFER, B. Group psychotherapy for bipolar disorder patients. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 34, n. 2, p. 84–89, 2007.

GOMES, F. A.; KUNZ, M. Co-morbidades clínicas no transtorno bipolar. In: KAPCZINSKI, F. QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 228-40.

GOMEZ DE AGÜERO, M.; GANAL-VONARBURG, S. C.; FUHRER, T.; et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. **Science**, v. 351, n. 6279, p. 1296–1302, 2016.

GONDALIA, S.; PARKINSON, L.; STOUGH, C.; SCHOLEY, A. Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 5, p. 1433–1443, 2019.

GRACIOUS, B. L.; CHIRIEAC, M. C.; COSTESCU, S.; et al. Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. **Bipolar disorders**, v. 12, n. 2, p. 142–154, 2010.

GRINBERG, L. P.; YIN, M. L. Y.; CAMPANINI, R. F. B. Abordagens psicossociais no tratamento do transtorno bipolar. In: DEL-PORTO, J. A.; DEL-PORTO, K.O.; GRINBERG, L. P. **Transtorno Bipolar: Fenomenologia, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2010, p. 621-653.

GUARNER, F. Decade in review-gut microbiota: the gut microbiota era marches on. *Nature reviews*. **Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 11, p. 647–649, 2014.

HAMDANI, N.; DOUKHAN, R.; KURTLUCAN, O.; TAMOUZA, R.; LEBOYER, M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. **Current psychiatry reports**, v. 15, n. 9, p. 387, 2013.

HENINGER, G. R.; DELGADO, I. The Revised Monoamine Theory of Depression: A Modulatory Role for Monoamines, Based on New Findings From Monoamine Depletion Experiments in Humans. **Pharmacopsychiat.**, v. 29, p. 2–11, 1996.

HOPE, S.; DIESET, I.; AGARTZ, I.; et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 12, p. 1608–1616, 2011.

HU, S.; LI, A.; HUANG, T.; et al. Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression. **Advancement of science**, v. 6, n. 14, p. 1900752, 2019.

JACKA, F. N.; PASCO, J. A.; MYKLETUN, A.; et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. **The American journal of psychiatry**, v. 167, n. 3, p. 305–311, 2010.

JACKA, F. N.; PASCO, J. A.; MYKLETUN, A.; et al. Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women. **Journal of affective disorders**, v. 129, n. 1-3, p. 332–337, 2011.

JIANG, H.; LING, Z.; ZHANG, Y.; et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 48, p. 186–194, 2015.

KAPCZINSKI, F.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. Mediadores do déficit cognitivo e comorbidades clínicas no transtorno bipolar: análise de marcadores periféricos de estresse oxidativo, dano ao DNA e apoptose. Porto Alegre: **UFRGS**, 2008.

KAPCZINSKI, F.; DAL-PIZZOL, F.; TEIXEIRA, A. L.; et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 2, p. 156–161, 2011.

KELLY, J. R.; BORRE, Y.; O' BRIEN, C.; et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of psychiatric research**, v. 82, p. 109–118, 2016.

KELLY, J. R.; KENNEDY, P. J.; CRYAN, J. F.; et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, p. 392, 2015.

KIM, Y.-K.; JUNG, H.-G.; MYINT, A.-M.; KIM, H.; PARK, S.-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 104, n. 1-3, p. 91–95, 2007.

KULIKOV, A. V.; GAINETDINOV, R. R.; PONIMASKIN, E.; et al. Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 22, n. 4, p. 319–330, 2018.

LADABAUM, U.; BOYD, E.; ZHAO, W. K.; et al. Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 1, p. 37–45, 2012.

LAFER, B.; SOARES, M. B. DE M. Tratamento da depressão bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 32, p. 49–55, 2005. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

LEBOYER, M.; SORECA, I.; SCOTT, J.; et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? **Journal of affective disorders**, v. 141, n. 1, p. 1–10, 2012.

LE CHATELIER, E.; NIELSEN, T.; QIN, J.; et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. **Nature**, v. 500, n. 7464, p. 541–546, 2013.

LEGENDRE, T.; BOUDEBESSE, C.; HENRY, C.; ETAIN, B. [Antibiomania: Think of the manic syndrome secondary to antibiotic therapy]. **L'Encephale**, v. 43, n. 2, p. 183–186, 2017.

LEONEL, A. J.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Butyrate: implications for intestinal function. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 15, n. 5, p. 474–479, 2012.

LIMA, M. S. DE; TASSI, J.; NOVO, I. P.; MARI, J. DE J. Epidemiologia do transtorno bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 32, p. 15–20, 2005. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

LIU, Y.; ZHAO, J.; GUO, W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 2201, 2018.

LOPRESTI, A. L.; JACKA, F. N. Diet and Bipolar Disorder: A Review of Its Relationship and Potential Therapeutic Mechanisms of Action. **Journal of alternative and complementary medicine**, v. 21, n. 12, p. 733–739, 2015.

LYTE, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. **BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology**, v. 33, n. 8, p. 574–581, 2011.

MAES, M.; KUBERA, M.; LEUNIS, J.-C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. **Neuro endocrinology letters**, v. 29, n. 1, p. 117–124, 2008.

MAGALHÃES, P. V. S.; PINHEIRO, R. T. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 17-27.

MARTIN, A. M.; YOUNG, R. L.; LEONG, L.; et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. **Endocrinology**, v. 158, n. 5, p. 1049–1063, 2017.

MARTÍNEZ-ARÁN, A.; VIETA, E.; REINARES, M.; et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 161, n. 2, p. 262–270, 2004.

MARTINOWICH, K.; LU, B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 73–83, 2008.

MASON, B.; KOH, A.; VAN ENKEVORT, E.; TRIVEDI, M. 676. Gut Microbiota Distributions Predict Mood Disorder Symptoms and Mediate Dietary Interactions. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 10, p. S273–S274, 2017. Elsevier.

MATHEE, K.; CICKOVSKI, T.; DEORAJ, A.; STOLLSTORFF, M.; NARASIMHAN, G. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Journal of medical microbiology**, v. 69, n. 1, p. 14–24, 2020.

MCNAMARA, R. K. Mitigation of Inflammation-Induced Mood Dysregulation by Long-Chain Omega-3 Fatty Acids. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34 Suppl 1, p. 48–55, 2015.

MOLTENI, R.; BARNARD, R. J.; YING, Z.; ROBERTS, C. K.; GÓMEZ-PINILLA, F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. **Neuroscience**, v. 112, n. 4, p. 803–814, 2002.

MORENO, R. A., et al. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 26, s. III, p. 37-43, 2004.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 32. n. 1, p. 39-48, 2005.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Mania. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 128-44

MURPHY, B. L.; STOLL, A. L.; HARRIS, P. Q.; et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 32, n. 5, p. 699–703, 2012.

PAINOLD, A.; MÖRKL, S.; KASHOFER, K.; et al. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. **Bipolar disorders**, v. 21, n. 1, p. 40–49, 2019.

PEREIRA, Lilian Lopes, Ana Cristina Garcia Dias, J. Caeran, L. A. Collares, and R. V. Penteadó. 2010. “Transtorno Bipolar: Reflexões Sobre Diagnóstico E Tratamento.” **Perspectiva**. São Paulo 34 (128): 151–66.

PERLIS, R. H.; OSTACHER, M. J.; PATEL, J. K.; et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 2, p. 217–224, 2006.

PINTO-SANCHEZ, M. I.; HALL, G. B.; GHAJAR, K.; et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 448–459.e8, 2017.

QUARANTINI LC; MIRANDA-SCIPPA A; NERY-FERNANDES F; ANDRADE-NASCIMENTO M; GALVAO-DE-ALMEIDA A; GUIMARAES JL; TELES CA; NETTO LR; LIRA SB, DE OLIVEIRA IR; POST RM, KAPCZINSKI F, KOENEN KC. The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. **J Affect Disord**. 2010;123(1-3):71-6.

RAHE, C.; UNRATH, M.; BERGER, K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. **European journal of nutrition**, v. 53, n. 4, p. 997–1013, 2014.

REININGHAUS, E. Z.; WETZLMAIR, L.-C.; FELLENDORF, F. T.; et al. The Impact of Probiotic Supplements on Cognitive Parameters in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder: A Pilot Study. **Neuropsychobiology**, p. 1–8, 2018.

ROBINSON, L. J.; THOMPSON, J. M.; GALLAGHER, P.; et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 93, n. 1-3, p. 105–115, 2006.

ROCCA, C. C. A.; LAFER, B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 28, n. 3, p. 226–237, 2006.

ROMIJN, A. R.; RUCKLIDGE, J. J.; KUIJER, R. G.; FRAMPTON, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 810–821, 2017.

ROSA, A. R., et al. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 241-66.

ROSENBLAT, J. D.; CHA, D. S.; MANSUR, R. B.; MCINTYRE, R. S. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 53, p. 23–34, 2014.

ROSENBLAT, J. D.; GREGORY, J. M.; MCINTYRE, R. S. Pharmacologic implications of inflammatory comorbidity in bipolar disorder. **Current opinion in pharmacology**, v. 29, p. 63–69, 2016.

ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews. Immunology*, v. 9, n. 5, p. 313–323, 2009.

SALAGRE, E.; VIETA, E.; GRANDE, I. El cerebro visceral: trastorno bipolar y microbiota. *Revista de psiquiatría y salud mental*, v. 10, n. 2, p. 67–69, 2017.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; ALONSO, A.; et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Archives of general psychiatry*, v. 66, n. 10, p. 1090–1098, 2009.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; GALBETE, C.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; et al. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional neuroscience*, v. 14, n. 5, p. 195–201, 2011.

SARRIS, J.; LOGAN, A. C.; AKBARALY, T. N.; et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The lancet. Psychiatry*, v. 2, n. 3, p. 271–274, 2015.

SCHOLEY, A. Nutrients for neurocognition in health and disease: measures, methodologies and mechanisms. *The Proceedings of the Nutrition Society*, v. 77, n. 1, p. 73–83, 2018.

SCOTT, K. A.; IDA, M.; PETERSON, V. L.; et al. Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain, behavior, and immunity*, v. 65, p. 20–32, 2017.

SEGI-NISHIDA, E. The Effect of Serotonin-Targeting Antidepressants on Neurogenesis and Neuronal Maturation of the Hippocampus Mediated via 5-HT_{1A} and 5-HT₄ Receptors. *Frontiers in cellular neuroscience*, v. 11, p. 142, 2017.

SEVERANCE, E. G.; ALAEDINI, A.; YANG, S.; et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia research*, v. 138, n. 1, p. 48–53, 2012.

SEVERANCE, E. G.; GRESSITT, K. L.; STALLINGS, C. R.; et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophrenia research*, v. 148, n. 1-3, p. 130–137, 2013.

SEVERANCE, E. G.; GRESSITT, K. L.; STALLINGS, C. R.; et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain, behavior, and immunity*, v. 62, p. 41–45, 2017.

SLYEPCHENKO, A.; MAES, M.; JACKA, F. N.; et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychotherapy and psychosomatics*, v. 86, n. 1, p. 31–46, 2017.

STEENBERGEN, L.; SELLARO, R.; VAN HEMERT, S.; BOSCH, J. A.; COLZATO, L. S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. **Brain, behavior, and immunity**, v. 48, p. 258–264, 2015.

SUPPES, T.; E. B. DENNEHY. “**Transtorno Bipolar.**” *Porto Alegre: Marina Fodra (trans.)* 1 (1): 1–16, 2009.

SYLVIA, L. G.; PETERS, A. T.; DECKERSBACH, T.; NIERENBERG, A. A. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 82, n. 1, p. 10–19, 2013.

TANCA, A.; ABBONDIO, M.; PALOMBA, A.; et al. Potential and active functions in the gut microbiota of a healthy human cohort. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 79, 2017.

TOHEN, M.; ZARATE, C. A., Jr; HENNEN, J.; et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 12, p. 2099–2107, 2003.

TRAMONTINA, J. F., et al. Genética e Transtorno Bipolar. In: KAPCZINSKI, F. QUEVEDO, J. (Orgs.). **Transtorno Bipolar: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 61-73.

WEI, Y.; MELAS, P. A.; WEGENER, G.; MATHÉ, A. A.; LAVEBRATT, C. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum**, v. 18, n. 2, 2014.

WIEST, R.; GARCIA-TSAO, G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. **Hepatology**, v. 41, n. 3, p. 422–433, 2005.

WOZNIAK, J.; BIEDERMAN, J.; MICK, E.; et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 6-7, p. 440–447, 2007.

XU, P.; WANG, J.; HONG, F.; et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. **Journal of pineal research**, v. 62, n. 4, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12399>> . .

YATHAM, L. N.; KENNEDY, S. H.; PARIKH, S. V.; et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar disorders**, v. 20, n. 2, p. 97–170, 2018.

YIN, J.; LI, Y.; HAN, H.; et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. **Journal of pineal research**, v. 65, n. 4, p. e12524, 2018.

YOHN, C. N.; GERGUES, M. M.; SAMUELS, B. A. The role of 5-HT receptors in depression. **Molecular brain**, v. 10, n. 1, p. 28, 2017.

ZHENG, P.; ZENG, B.; ZHOU, C.; et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 786–796, 2016.

Nome: Tania Marcourakis

Nome: Vitor de Medeiros Cabbia

Assinatura: 

Assinatura: 

Data: 04 / 11 / 2021

Data: 04/11/2021