

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Curso de graduação em Farmácia e Bioquímica

**O eixo microbiota-intestino-cérebro e sua influência em transtornos de
ansiedade.**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso

Sophia Sayuri Afuso Duarte
Discente - FCF/USP

Prof. Dr. Ligia Ferreira Gomes
Professora Doutora - FCF/USP

São Paulo
2024

SUMÁRIO

RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGIA	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
4.1. Definição, fisiologia e tratamentos atuais para transtornos de ansiedade	6
4.2. O eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC)	8
4.2.1. Conexões neurais	8
4.2.2. Mediadores Químicos e Neurotransmissores	10
4.2.3. Composição da microbiota intestinal	11
4.2.4. Microbiota intestinal e a imunomodulação	12
4.3. Perspectivas futuras e novas abordagens	13
4.3.1. Abordagem com probióticos	13
4.3.2. Influência de Dietas e Estilos de Vida	15
5. CONCLUSÃO	16
6. REFERÊNCIAS	18

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os transtornos de ansiedade são condições psiquiátricas complexas que envolvem disfunções nas respostas cerebrais ao perigo, comumente associadas à depressão e abuso de substâncias. Esses transtornos têm alta prevalência no Brasil, onde 9,3% da população é afetada (OMS) e sua alta prevalência, cronicidade e comorbidade classifica o país em nono lugar do ranking de ansiedade como causa de incapacidade pela OMS (PENNINGTON et al, 2021). Com um aumento significativo durante a pandemia de Covid-19, o Brasil chegou a uma prevalência de 26,8% no primeiro semestre de 2023 (COVITEL, 2023). Fatores genéticos e ambientais contribuem para a ativação do sistema nervoso simpático, envolvendo estruturas cerebrais como o sistema límbico e a amígdala (DELGADO, 2017). A microbiota intestinal pode influenciar a saúde mental, estabelecendo um vínculo com distúrbios cerebrais e oferecendo novas perspectivas de tratamento por meio de psicobióticos. Este trabalho revisa a literatura sobre a fisiopatologia da ansiedade e sua relação com a microbiota intestinal, buscando fundamentar futuras pesquisas e abordagens terapêuticas. **OBJETIVOS:** Este projeto tem como objetivo revisar os estudos recentes para compreender e discutir o estado da arte sobre a fisiopatologia da ansiedade e os mecanismos de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro e para identificar quais evidências e limitações temos atualmente sobre a eficácia no tratamento da ansiedade por abordagens alternativas, como uso de probióticos e dietas. **METODOLOGIA:** Foi realizada revisão integrativa de artigos em bases de dados científicos como PubMed, Scielo e Google Scholar. A busca foi restrita a títulos e resumos completos dos materiais com data de publicação dentro dos últimos 15 anos com ênfase em achados de até 5 anos a fim de garantir a relevância e atualidade dos estudos incluídos. As chaves de busca visaram incluir termos que abrangessem todos os temas abordados, como “anxiety”, “microbiota-gut-brain axis”, “probiotics”. Foi composto um texto didático voltado para profissionais da saúde, sobre as informações disponíveis até o presente momento. **DISCUSSÃO:** Transtornos de ansiedade frequentemente associam-se ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que ao ser ativado, libera hormônios de estresse que, se em excesso, podem aumentar o risco de doenças

cardiovasculares e neurodegenerativas. Recentemente, estudos indicam que a microbiota intestinal, formada por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial na comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC), influenciando o humor e o comportamento. A microbiota auxilia na produção de neurotransmissores, como serotonina e GABA, e comunica-se com o sistema nervoso através do nervo vago, modulando respostas de ansiedade. Fatores como dieta, estilo de vida e estresse afetam a composição da microbiota, podendo levar à disbiose e influenciar o eixo HPA, exacerbando a resposta ao estresse. A utilização de probióticos e psicobióticos mostra-se promissora no alívio de sintomas de ansiedade e depressão pois eles modulam a microbiota, reduzem a inflamação e regulam o cortisol. Esses achados sugerem que intervenções baseadas na microbiota podem ser uma alternativa aos tratamentos convencionais para transtornos de ansiedade, promovendo um equilíbrio entre o intestino e o cérebro e contribuindo para uma saúde mental mais estável. **CONCLUSÃO:** O eixo intestino-cérebro exerce um papel central em funções fisiológicas e comportamentais através de vias como o nervo vago e o eixo HPA, que conectam o intestino a regiões cerebrais, incluindo a amígdala e o hipocampo, influenciando na disponibilidade e liberação de neurotransmissores cruciais como GABA, serotonina e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e a microbiota intestinal tem impacto direto nesses processos. Probióticos são uma potencial alternativa para a redução de sintomas de ansiedade leve a moderada e problemas gastrointestinais relacionados ao estresse pela síntese e liberação de neurotransmissores, manutenção da integridade da barreira intestinal, controle da disbiose e inflamação do intestino. O desenvolvimento de abordagens nutricionais baseadas em prebióticos e probióticos pode fornecer alternativas eficazes e menos invasivas no tratamento de transtornos de ansiedade e estresse.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência dos transtornos de ansiedade no Brasil é alarmante: segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 9,3% da população brasileira sofre com ansiedade, o que coloca o país como líder mundial no número de casos e em nono lugar no ranking de incapacidade relacionada à ansiedade (PENNINX et al, 2021). A pandemia de Covid-19 também foi um fator determinante para o aumento da prevalência global dos transtornos de ansiedade, principalmente em crianças e adolescentes (PANCHAL et al., 2023). Em um relatório da Covitel, a prevalência da ansiedade no Brasil chegou a 26,8% no primeiro semestre de 2023, sendo que a faixa etária mais atingida foi a de 18 a 24 anos (31,6%) e principalmente em indivíduos do sexo feminino (COVITEL, 2023). Em vista disso, o tema saúde mental e ansiedade está se tornando cada dia mais uma questão de saúde pública e demandando uma maior atenção da comunidade científica.

Os transtornos de ansiedade são condições psiquiátricas complexas que envolvem disfunções nas respostas do cérebro ao perigo, frequentemente associadas a quadros de depressão e abuso de substâncias. Esses transtornos se caracterizam por preocupação excessiva, nervosismo e medo desproporcional diante de situações cotidianas, o que leva a mudanças comportamentais e sintomas físicos, como sudorese e náuseas.

De um ponto de vista fisiológico, apesar de não haver um consenso sobre a possibilidade de uma etiologia unificadora para a ansiedade, por estarem envolvidos diversos fatores, tanto genéticos quanto ambientais, sabe-se que a ansiedade está relacionada ao sistema de “luta e fuga” pela ativação do sistema nervoso simpático e subsequente resposta autonômica, neuroendócrina, cognitiva e motora. O sistema límbico e o córtex pré-frontal parecem ser cruciais para regular o reconhecimento e a resposta à ameaça, enquanto a amígdala parece ser responsável por regular respostas ao medo. Já o eixo HPA é um dos responsáveis da resposta ao estresse e liberação de cortisol.

As principais moléculas envolvidas na regulação da ansiedade são o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e seu aminoácido precursor glutamato. O GABA é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC) responsável pela ativação do sistema parassimpático (DELGADO, 2017).

Transtornos de ansiedade e outros distúrbios cerebrais como o stress, além

de poder causar sintomas físicos citados anteriormente, podem interferir diretamente na microbiota do trato gastro-intestinal, bem como a microbiota do trato gastro-intestinal também pode estar relacionada a transtornos e doenças neurológicas (SOCALA, 2021).

O conceito de “holobionte”, introduzido por Lynn Margulis, sugere que seres humanos coexistem em simbiose com trilhões de microrganismos e explora a ideia de que o organismo hospedeiro e seus organismos associados formam uma única entidade ecológica integrada, envolvidos em uma rede complexa, e que evoluem e se adaptam em conjunto. Esta interação do ser humano com os microrganismos da microbiota intestinal influencia na digestão, na imunidade e até no comportamento.

A crescente popularidade dos estudos sobre a microbiota intestinal, em parte devido a iniciativas como o Projeto do Microbioma Humano (NIH Human Microbiome Project) e o The Integrative Human Microbiome Project (Integrative HMP, 2019), levou a uma melhor compreensão de como essa interação pode afetar a nossa saúde e com isso, diversos estudos surgiram correlacionando a microbiota intestinal com a saúde metabólica, imunológica, cardíaca, e neurológica do indivíduo (PHIMISTER, 2016). Evidências mostram que os microrganismos intestinais se comunicam com o sistema nervoso central por meio do nervo vago, do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e de sinalizações imunológicas e hormonais, modulando neurotransmissores como dopamina, serotonina e GABA (DE PALMA, 2014; SIMPSON, 2021). A inflamação do TGI causada por bactérias pode influenciar diretamente nos distúrbios cerebrais e pode ter um papel chave na ansiedade (SIMPSON, 2021).

A aprovação de psicobióticos, como o medicamento composto pelo *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, pela Anvisa em 2020, traz novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade. Esse psicobiótico demonstrou efeitos positivos no alívio de sintomas de estresse e ansiedade, abrindo portas para novas abordagens terapêuticas.

Considerando a relevância crescente do eixo intestino-cérebro, o potencial terapêutico dos psicobióticos, e muitos aspectos a ainda serem explorados, este trabalho propõe uma revisão da literatura para aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da ansiedade e sua relação com a microbiota intestinal, e resumir o que já temos de conhecimento sobre os tratamentos alternativos e fornecer uma base para futuras investigações.

2. OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivo revisar os estudos recentes para compreender e discutir o estado da arte sobre a fisiopatologia da ansiedade e os mecanismos de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro e para identificar quais evidências e limitações temos atualmente sobre a eficácia no tratamento da ansiedade por abordagens alternativas, como uso de probióticos e dietas.

3. METODOLOGIA

Foi realizada revisão integrativa de artigos em bases de dados científicos como PubMed, Scielo e Google Scholar. A busca foi restrita a títulos e resumos completos dos materiais com data de publicação dentro dos últimos 15 anos com ênfase em achados de até 5 anos a fim de garantir a relevância e atualidade dos estudos incluídos. As chaves de busca visaram incluir termos que abrangessem todos os temas abordados, como “anxiety”, “microbiota-gut-brain axis”, “probiotics”. O sistema retornou mais de 5.000 artigos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e aproximadamente 1.400 artigos sobre microbiota e ansiedade. Foram selecionados os estudos mais recentes, dos últimos 5 anos e que mostraram resultados relevantes sobre a ligação entre a microbiota intestinal e a ansiedade. Foram excluídos os estudos que tratavam de ansiedade, mas não mencionavam a correlação com o eixo microbiota-intestino-cérebro. Foi composto um texto didático voltado para profissionais da saúde, sobre as informações disponíveis até o presente momento.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Definição, fisiologia e tratamentos atuais para transtornos de ansiedade

A ansiedade é uma resposta normal e esperada do ser humano a situações estressantes ou ao perigo porém quando esta ansiedade começa a se tornar constante, severa e descontrolada, caracterizada por persistente preocupação excessiva, nervosismo e medo desproporcional em relação a situações cotidianas

que desencadeiam mudanças de comportamentos e sintomas físicos como sudorese e náuseas, se torna uma condição psiquiátrica que envolve disfunções cerebrais que respondem ao perigo, muitas vezes sendo associados ao transtorno de depressão e abuso de substâncias.

Os transtornos de ansiedade são complexos mas em geral possuem relação com a ativação da amígdala, hipocampo ventral, do córtex pré-frontal e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A amígdala, responsável pela resposta ao medo, recebe informações do córtex pré-frontal e do hipocampo, levando à liberação de do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticóides. A ativação do eixo HPA também libera ACTH e corticóides, ativando o sistema nervoso simpático.

Esta ativação crônica do sistema nervoso simpático na ansiedade pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de Alzheimer, demência (LI, WANG, TAN, 2020)(GARCIA-GARCIA et al., 2023) (SANTABÁRBARA et al., 2019), doenças cardiovasculares, entre outros (HAN et al., 2024).

Atualmente, os tratamentos disponíveis são baseados em duas abordagens que podem ser combinadas: a psicoterapia, pela Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), e o uso de psicofármacos, divididos em inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Apesar de reunirem fortes evidências de eficácia, os benzodiazepínicos (BZD), que aumentam a atividade do GABA, e os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) não são medicamentos de primeira linha por apresentarem um risco alto de dependência e poderem causar efeitos colaterais sérios.

Segundo as diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social de 2011, a primeira linha de tratamento é composta pelos ISRS escitalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina e pelo IRSN venlafaxina. Caso a primeira linha de tratamento não for efetiva, as alternativas são o tratamento combinado TCC+ISRS ou TCC+IMAO, trocar a medicação por uma da mesma classe ou de classe diferente ou associar/potencializar com outras medicações como BZD, olanzapina, pregabalina ou gabapentina (LEVITAN et al., 2011). Em um artigo de 2024, as diretrizes para os transtornos de ansiedade generalizada da Associação Brasileira de Psiquiatria, o tratamento é parecido, porém com a adição de pregabalina, quetiapina e BZD na primeira linha de tratamento e a diferenciação de tratamento para a pediatria e geriatria, onde a primeira linha de tratamento é

somente a TCC. Neste artigo também é comentado que o exercício físico reduziu significativamente os sintomas de ansiedade generalizada, sugerindo uma alternativa para o tratamento farmacológico e psicoterápico (BALDAÇARA et al., 2024).

Os tratamentos atuais de primeira escolha, principalmente com os antidepressivos IRSR, possuem uma boa adesão por não terem tantos efeitos colaterais quando comparados com os BZDs ou IMAO, mesmo assim ainda são suscetíveis a efeitos colaterais desagradáveis como náuseas, tonturas, boca seca, perda de libido e ganho de peso. Estes eventos adversos sem um acompanhamento médico ou farmacêutico para o ajuste da dose ou manutenção dos sintomas podem levar o paciente a abandonar o tratamento (MOREIRA et al., 2023).

Uma possível abordagem alternativa para os tratamentos atuais, ainda pouco explorada mas muito promissora, é o foco na saúde e modulação da microbiota e do intestino. Os transtornos de ansiedade e outros distúrbios como o stress podem estar relacionados com a microbiota do trato gastrointestinal (SOCALA et al., 2021) e a compreensão da composição e função da microbiota intestinal e os mecanismos de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC) é crucial para o direcionamento de novos estudos e novas propostas terapêuticas.

4.2. O eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC)

O intestino é um órgão essencial para o equilíbrio e a saúde geral do corpo. Ele é responsável pela digestão e absorção de nutrientes, regulação imunológica, produção de hormônios e comunicação com o sistema nervoso. No âmbito endócrino, o intestino libera hormônios que regulam processos digestivos e influenciam o metabolismo, como a gastrina e a serotonina, que têm impacto direto no humor e no comportamento.

O intestino é composto por uma microbiota que atua como um órgão metabolicamente ativo, influenciando nos processos inflamatórios, imunológicos e endócrinos, se comunicando diretamente com o cérebro por um eixo bilateral. As interações entre a microbiota e o sistema nervoso são fundamentais na maturação do sistema nervoso central (SNC) (BACKHED et al., 2015) e podem estar relacionados ao desenvolvimento de distúrbios de ansiedade e estresse. (PHIMISTER, 2016) (MARCHESI et al., 2015).

4.2.1. Conexões neurais

A comunicação da microbiota-intestino-cérebro ocorre por diversos caminhos, mas o principal nervo que os conecta é o nervo vago. Ele é um nervo misto, com fibras eferentes (motoras) e aferentes (sensitiva), que possui um papel fundamental no sistema autônomo parassimpático e é o principal nervo que controla e garante a manutenção de órgãos do sistema visceral como o coração, pulmões e sistema entérico, respondendo a estímulos químicos e mecânicos. As três vias aferentes principais que enviam sinais pelo nervo vago são: terminações interganglionares, terminações axonais na mucosa e mecanorreceptores localizados na parede muscular (arrays intramusculares). Muitos neurotransmissores produzidos no intestino, apesar de poderem atingir o sistema nervoso central pela corrente sanguínea, possuem uma transmissão direta, eficaz e rápida pelo sistema nervoso entérico e pelo nervo vago.

A estimulação do nervo vago em estudos com roedores mostrou um aumento da neurogênese no hipocampo adulto, além de promover a liberação de neurotransmissores em regiões cerebrais ligadas à ansiedade e à depressão. Esse estímulo também foi associado à elevação dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína vital para a plasticidade sináptica, e para a memória a longo prazo. (GRIMONPREZ et al., 2015)(BREIT et al., 2018).

O nervo vago é o principal nervo na comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o cérebro, além de influenciar diretamente no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e na liberação de neurotransmissores.

O eixo HPA é um dos principais responsáveis pela resposta ao estresse e outros estímulos internos e externos. O hipotálamo é um centro de controle da homeostase e está diretamente conectado à hipófise, que secreta na corrente sanguínea diversos hormônios.

A ativação desse eixo leva à liberação de hormônios como cortisol, adrenalina e noradrenalina, que podem desencadear sintomas físicos associados à ansiedade, incluindo insônia, taquicardia e tensão muscular. A regulação desse eixo ocorre por feedback negativo: a arginina-vasopressina (AVP) e o fator liberador de corticotrofina (CRF) estimulam a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que promove a produção de glicocorticóides no córtex adrenal. O cortisol possui um

efeito inibitório sobre o hipotálamo, controlando assim a atividade do eixo HPA. Vias catecolaminérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas e estímulos aferentes do nervo vago participam da ativação do eixo HPA, especialmente em resposta ao estresse e à presença de citocinas pró-inflamatórias.

O estresse prolongado pode desregular esse eixo, afetando a microbiota intestinal e aumentando a permeabilidade intestinal, o que pode contribuir para processos inflamatórios e alterações no sistema nervoso central. (RUSCH et al., 2023).

Estudos mostram que o eixo HPA é especialmente vulnerável à "programação" no início da vida. Um estudo mostra que ratos livres de germes (GF) exibem níveis elevados de ACTH e corticosterona quando submetidos a estresse em comparação com ratos livres de patógenos específicos (SPF). Esse desequilíbrio pôde ser parcialmente revertido com a recolonização da microbiota em estágios iniciais do desenvolvimento, mas não em fases tardias (SUDO et al., 2004).

Fibras vagais do trato gastrointestinal também possuem sinapses bilaterais com o núcleo do trato solitário (NTS), linkando informações viscerais para todo o cérebro. Enquanto muitos dos sensores aferentes vagais são glutamatérgicos, os neurônios do trato solitário expressam outros receptores como AMPA, NMDA, receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) e neuropeptídeos como colecistoquinina (CCK), que é um peptídeo liberador de prolactina e propiomelanocortina e em concentrações elevadas, pode induzir sensações de ansiedade e ataques de pânico em adultos saudáveis. (SKIBICKA et al., 2013) (HARRO, 2006).

Estes receptores podem ser uma chave importante para identificarmos as respostas emocionais e comportamentais aos sinais aferentes pelo nervo vago. O NTS por meio de suas projeções influencia os sistemas de neurotransmissores (CRYAN et al., 2019).

A microbiota intestinal também influencia regiões cerebrais como a amígdala. A amígdala possui uma função no aprendizado emocional, comportamento social e processamento do medo, sendo crítico para as respostas a estímulos estressantes. A área basolateral da amígdala também é responsável por liberar o hormônio ACTH. (STILLING et al., 2015). Um estudo com ratos livres de germes (GF) indicou que a ausência de microbiota durante o desenvolvimento inicial aumentou a atividade na amígdala, causando uma resposta elevada ao stress (STILLING et al., 2015).

4.2.2. Mediadores Químicos e Neurotransmissores

A microbiota intestinal auxilia na quebra de nutrientes que consequentemente podem ser metabolizados pelas células do hospedeiro e muitos desses produtos possuem uma função neural como os aminoácidos, GABA e triptofano e as monoaminas serotonina, histamina e dopamina. Apesar destes mediadores poderem atingir o sistema nervoso central pela corrente sanguínea, esta transmissão é realizada de um jeito mais eficaz e rápido pelo sistema nervoso entérico e pelo nervo vago.

Vários estudos mostram que o GABA é produzido pelos Lactobacilos, Bifidobactérias e Bacteroides da microbiota intestinal, especialmente por *B. fragilis* (STRANDWITZ et al., 2019)

A serotonina, outro neurotransmissor essencial para a regulação do humor, sono, apetite entre outros, também é 90% sintetizada, armazenada e liberada no intestino por células enterocromafins da mucosa intestinal. No intestino ela possui um papel importante na motilidade, secreção epitelial e vasodilatação, sendo altamente pró-inflamatória mas possuindo efeitos neuroprotetivos e neurogenerativos no SNE pela ativação de 5-HT₄, transmitida ao SNC por fibras aferentes (MAWE et al., 2013).

A microbiota intestinal afeta a via triptofano-quinurenina, bloqueando a conversão de triptofano em serotonina. Pacientes com ansiedade generalizada possui uma microbiota desbalanceada, tendo menos *Bacterioides* em comparação com indivíduos saudáveis (MHANNA et al., 2024).

A dopamina, neurotransmissor responsável por comportamentos motivados por recompensas, é precursora de outras catecolaminas como a noradrenalina e adrenalina, que estão relacionados à resposta ao stress agudo e atenção (RUSCH et al, 2023).

4.2.3. Composição da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, arqueas e vírus. Dentre estes organismos, as bactérias são a população mais prevalente, com mais de 90% da população sendo constituída por

Bacteroidetes e *Firmicutes*, mas também com a presença de *Actinobactérias* e *Proteobactérias*.

Apesar de indivíduos saudáveis possuírem uma microbiota única e diferente uns dos outros, a maioria das pessoas apresentam uma microbiota funcionalmente similar, com genes bacterianos envolvidos em caminhos metabólicos cruciais (LANKELMA et al., 2015) e as populações podem ser divididas em três enterotipos: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus* (ARUMUGAM et al., 2011)

O enterótipo 1 é caracterizado pela predominância de *Bacteroides* que atuam em atividades sacarolíticas e proteolíticas, muitas vezes associadas com a inflamação e dieta de proteínas e gorduras por um longo período de tempo. Já o enterótipo 2 possui o gênero *Prevotella* como população dominante, onde atuam como degradadores da glicoproteína da mucina e estão relacionados a uma dieta rica em carboidratos e fibras. O enterótipo 3 é caracterizado pela predominância de *Ruminococcus* que possui atividades de degradação da mucina e transporte de açúcar pela membrana (ADAK et al., 2018).

Há diferenças na população de bactérias entre o intestino delgado e o intestino grosso. O intestino delgado é dividido em três partes: no duodeno, há uma baixa densidade e diversidade de bactérias por causa da alta concentração de oxigênio e há uma predominância de *Firmicutes* e *Actinobacterias*, no Jejuno a densidade de bactérias aumenta e a prevalência é de *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, no íleo por sua vez, a densidade de bactérias aumenta significativamente e há uma transição de população de bactérias do intestino delgado para o intestino grosso (EL AIDY et al., 2015).

No intestino grosso, há uma grande diversidade enorme de bactérias, incluindo as *Bacteroides* e *Ruminococcus*, citadas anteriormente, *Bifidobactérias*, *Streptococcus*, *Enterobactérias*, *Enterococcus*, *Clostridium* e *Lactobacillus*. Bactérias patogênicas como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera*, *E. coli* e *Bacteroides fragilis* também podem estar presentes em uma quantidade menor (HOLLISTER et al., 2014)

4.2.4. Microbiota intestinal e a imunomodulação

O sistema imune é um fator determinante na defesa do corpo contra organismos patogênicos mas também é responsável por processos inflamatórios e

autoimunes que muitas vezes são prejudiciais ao organismo. É estimado que aproximadamente 70% da população de linfócitos do corpo humano se encontra no trato gastrointestinal, tornando-o um fator importante na fisiologia intestinal (PABST et al., 2008). Sob a lâmina própria do intestino, estão localizadas as células dendríticas, importantes células apresentadoras de antígenos (APCs), e o tecido linfóide, composto por linfócitos e Placas de Peyer (PP). Nas PP são encontradas as células M (células microdobradas) são especializadas em transportar antígenos e microrganismos da luz intestinal para o tecido linfóide (MABBOTT et al., 2013).

As bactérias são fontes essenciais de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) como butirato, acetato, lactato e propionato que influenciam diretamente na resposta imunológica e risco de doenças. Os SCFAs são inibidores de histona deacetilases (HDACs), que promovem um fenótipo celular tolerogênico e anti-inflamatório, são fontes de energia e melhoram a função da barreira de células epiteliais por promover a diferenciação de células calciformes e a produção de muco, além de fortalecer as junções celulares (TAKIISHI et al., 2017)(RUSCH et al., 2023). Em contrapartida, a disbiose, causada por antibióticos e outros fatores, pode induzir a permeabilidade da parede intestinal, permitindo que toxinas e outras partículas do lúmen intestinal alcancem a corrente sanguínea, causando respostas pró-inflamatórias, alergias e um risco elevado de doenças inflamatórias (LITTMAN, PAMER, 2011).

Endotoxinas de bactérias também podem induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6) e TNF-alfa no plasma. Um estudo mostrou que o LPS induz a inflamação e com isso, a aparição de fenótipos semelhantes à depressão e aumento do baço em ratos. O nervo vago pode ter um papel importante nesta sinalização já que a vagotomia atenuou estes efeitos (ZHANG et al., 2020).

4.3. Perspectivas futuras e novas abordagens

4.3.1. Abordagem com probióticos

A compreensão de que a microbiota intestinal pode ser um fator chave para a saúde e prevenção de distúrbios mentais está cada vez mais elucidada, porém é necessária a validação dessas teorias em estudos concretos. Atualmente no Brasil,

possuímos somente um psicobiótico aprovado pela ANVISA composto por *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 que se mostrou uma potencial alternativa para a redução de sintomas de ansiedade leve a moderada e problemas gastrointestinais relacionados ao estresse. O estudo para a aprovação deste produto mostrou que as duas bactérias em conjunto atenuaram as respostas inflamatórias e reduziram a concentração de cortisol livre presente na urina (MESSAOUDI, 2011).

Um estudo recente randomizado com 60 alunos que possuem ansiedade e stress crônicos mostrou que a suplementação diária de *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 por três semanas melhorou significativamente os sintomas de ansiedade e depressão em comparação com o grupo administrado com placebo (maltodextrina). O tratamento com JYLP-326 também pôde parcialmente reverter as alterações da microbiota intestinal causadas pela ansiedade, particularmente diminuindo *Bacteroides* e *Roseburia* e aumentando populações de *Prevotella* e *Bifidobactérias* (ZHU et al., 2023).

A administração diária de *Lactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium adolescentis* NK98 também mostrou uma prevenção e alívio de sintomas de ansiedade e depressão em ratos por atenuar a disbiose intestinal por meio da supressão da população de Proteobacteria, da produção de LPS pela microbiota intestinal e expressão de IL-6 (JANG et al., 2019).

A ingestão de probióticos também se mostrou eficaz em reduzir o nível de stress subjetivo em voluntários saudáveis, um aumento geral na qualidade de sono subjetivo, porém sem apresentar um efeito efetivo na concentração de cortisol, mostrando que talvez o mecanismo de redução do stress não esteja essencialmente relacionado à regulação do cortisol (BOEHME et al., 2023).

Estudos em ratos GF que foram introduzidos com *Bifidobacterium infantis* mostram uma reconstrução da disfunção do eixo HPA induzido pelo stress além de melhorar o aprendizado e a memória (DESBONNET et al., 2010).

Outro estudo relatado anteriormente, por outro lado, indica que uma microbiota indígena (microbiota nativa, presente de forma natural e benéfica em um organismo), incluindo *Bifidobacterium* pode atuar como um agente protetivo para efeitos deletérios de níveis plasmáticos elevados de glicocorticóides. (SUDO et al., 2004)

Há também evidências de que os níveis de diversidade da microbiota

intestinal variam com o envelhecimento, com uma redução no número de diferentes espécies bacterianas presentes e mudanças na abundância relativa de diferentes filos bacterianos, com uma diminuição de bactérias benéficas, como *Bifidobacteria*, e um aumento de bactérias potencialmente prejudiciais, como *Proteobacteria* (BIAGI et al., 2010)

Os principais microrganismos relacionados à produção de neurotransmissores e potenciais estudos são os *Lactobacillus plantarum* (acetilcolina e GABA), *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus rhamnosus* (GABA), *Bacillus* (norepinefrina e dopamina), *E. coli* (serotonina e norepinefrina), entre outros (MISIAK et al., 2020).

4.3.2. Influência de Dietas e Estilos de Vida

Além dos fatores neurológicos, ambientais e de composição microbiana do intestino, a dieta e estilo de vida podem influenciar as funções fisiológicas do corpo humano. Como já discutido anteriormente, a alimentação pode influenciar no enterótipo da microbiota intestinal e em diversos outros fatores.

Uma dieta rica em gordura induziu alterações robustas na microbiota intestinal (LE CHATELIER et al., 2013) e levou ao aumento da permeabilidade intestinal, aumento de marcadores inflamatórios, e consequentemente surgimento de comportamentos semelhantes à ansiedade em camundongos que receberam uma dieta rica em gorduras em comparação a camundongos alimentados com ração (BRUCE-KELLER et al., 2014). Ademais, uma dieta rica em gorduras também está relacionada à diminuição de níveis de GABA no córtex pré-frontal de ratos em 40% (HASSAN et al., 2018).

Por outro lado, um padrão alimentar saudável e nutricionalmente adequado rico em frutas, vegetais, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura e proteínas magras além da ingestão de peixes ricos em ácidos graxos n-3, e com foco na ingestão de aminoácidos, magnésio, zinco e vitaminas B12, C e E trazem benefícios para melhorar a saúde comportamental e diminuir os riscos de depressão, ansiedade e stress (KRIS-ETHERTON, 2021).

O exercício físico é outro fator que pode auxiliar no tratamento da ansiedade, uma vez que ele melhora a regulação do sistema imune, controle do stress e melhora no humor, além de possuir uma função neuroprotetora para outros

transtornos neurológicos (CLEMENTE-SUÁREZ et al., 2024). Acredita-se que o exercício físico pode contribuir para os efeitos ansiolíticos (BALDAÇARA, L. et al., 2024), porém os estudos atuais ainda são controversos quando analisada a resposta ao stress pelo eixo HPA e principalmente na falta do estabelecimento de intervenções concretas baseadas em exercícios físicos bem estabelecidos para o tratamento da ansiedade (KANDOLA, STUBBS, 2020). Uma das explicações para as diferenças nos resultados é que pessoas com um baixo nível de aptidão cardiorespiratória mostram uma maior redução dos sintomas de ansiedade em comparação com os pacientes que já possuíam alta aptidão física (LEBOUTHILLIER, ASMUNDSON, 2017) (VOORENDONK et al., 2019).

5. CONCLUSÃO

A revisão da literatura dos últimos cinco anos mostrou que é consenso que o eixo intestino-cérebro exerce um papel central em funções fisiológicas e comportamentais, como regulação da saciedade, motilidade intestinal, resposta inflamatória, humor, comportamento social e respostas a estímulos estressantes, como ansiedade, medo e estresse. Esta regulação se dá através de vias como o nervo vago e o eixo HPA, que conectam o intestino a regiões cerebrais, incluindo a amígdala e o hipocampo, influenciando na disponibilidade e liberação de neurotransmissores cruciais como GABA, serotonina e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs).

A microbiota intestinal por sua vez, sendo um centro metabólico ativo, tem impacto direto nesses processos, agindo como um modulador essencial nesta comunicação. A interferência da microbiota na síntese e liberação de neurotransmissores, bem como na manutenção da integridade da barreira intestinal, ressalta sua relevância no controle da resposta ao estresse e nos transtornos de ansiedade.

No Brasil já possuímos um psicobiótico aprovado pela ANVISA composto por *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 que se mostrou uma potencial alternativa para a redução de sintomas de ansiedade leve a moderada e problemas gastrointestinais relacionados ao estresse. O estudo para a aprovação deste produto evidenciou que as duas bactérias em conjunto atenuaram as respostas inflamatórias e reduziram a concentração de cortisol livre presente na

urina. Este estudo sugere que o caminho para o alívio da ansiedade pode estar relacionado ao controle da disbiose e inflamação do intestino.

Nos últimos anos, houve um crescimento significativo dos estudos com probióticos e como eles podem interferir na ansiedade e no comportamento humano, porém muitos falham no tamanho da amostra, falham em ter critérios de avaliação do stress padronizado, critérios de inclusão e exclusão de voluntários mais refinados e não mencionam a aplicação de achados dos estudos realizados com animais, em humanos.

Embora os estudos em modelos animais ofereçam insights valiosos sobre essa interação, muitos deles apresentam outras limitações como a necessidade de ambientes controlados, o que potencialmente afeta os resultados por estressar o animal. Muitos dos estudos que avaliam o eixo MIC também focam em outras doenças como a síndrome do intestino irritável, transtornos do espectro do autismo, depressão, alzheimer, doença de parkinson, entre outros, porém ainda são poucos os estudos para os transtornos de ansiedade.

Com uma prevalência de 26,8% de pessoas que sofrem de ansiedade no Brasil, especialmente em jovens adultos (COVITEL, 2023) e colocação de nono lugar no ranking de incapacidade relacionada à ansiedade (PENNINGTON et al, 2021), o tema saúde mental e ansiedade precisa ganhar mais relevância nas políticas de saúde pública e estudos científicos.

Portanto, é imperativo conduzir pesquisas mais robustas e direcionadas em humanos, com foco na microbiota intestinal como alvo terapêutico. O desenvolvimento de abordagens nutricionais baseadas em prebióticos e probióticos pode fornecer alternativas eficazes e menos invasivas no tratamento de transtornos de ansiedade e estresse. Assim, o eixo intestino-cérebro emerge como uma fronteira promissora na neurociência e na medicina, com o potencial de revolucionar as estratégias terapêuticas no manejo de distúrbios psicossociais.

6. REFERÊNCIAS

Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530; PMCID: PMC11105460.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944. Epub 2011 Apr 20. Erratum in: *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666. Erratum in: *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516. PMID: 21508958; PMCID: PMC3728647.

Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 Jun 10;17(6):852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012. Epub 2015 Jun 10. Erratum for: *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004. PMID: 26308884.

Baldaçara, L. et al. Brazilian Psychiatric Association treatment guidelines for generalized anxiety disorder: perspectives on pharmacological and psychotherapeutic approaches. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 46, p. e20233235, 2024. Disponível em Scielo

Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010 May 17;5(5):e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667. Erratum in: *PLoS One*. 2010;5(6). doi: 10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d. PMID: 20498852; PMCID: PMC2871786.

Boehme M, Rémond-Derbez N, Lerond C, Lavalley L, Keddani S, Steinmann M, Rytz A, Dalile B, Verbeke K, Van Oudenhove L, Steiner P, Berger B, Vicario M, Bergonzelli G, Colombo Mottaz S, Hudry J. *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* Reduces Perceived Psychological Stress in Healthy Adults: An Exploratory Clinical Trial. *Nutrients*. 2023 Jul 13;15(14):3122. doi: 10.3390/nu15143122. PMID: 37513541; PMCID: PMC10383821.

Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018 Mar 13;9:44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044. PMID: 29593576; PMCID: PMC5859128.

Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015 Apr 1;77(7):607-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.012. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25173628; PMCID: PMC4297748.

Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Belinchón-deMiguel P,

Ramos-Campo DJ, Curiel-Regueros A, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. The Interplay of Sports and Nutrition in Neurological Health and Recovery. *J Clin Med*. 2024 Apr 2;13(7):2065. doi: 10.3390/jcm13072065. PMID: 38610829; PMCID: PMC11012304.

Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.

De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol*. 2014 Jul 15;592(14):2989-97. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273995. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24756641; PMCID: PMC4214655.

Delgado-Morales, Raul (2017). [Advances in Experimental Medicine and Biology] Neuroepigenomics in Aging and Disease Volume 978 || Anxiety and Epigenetics. , 10.1007/978-3-319-53889-1(Chapter 8), 145–166.
doi:10.1007/978-3-319-53889-1_8

Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov 10;170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20696216.

El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:14-20. doi: 10.1016/j.copbio.2014.09.005. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25308830.

Gracia-García P, Bueno-Notivol J, Lipnicki DM, de la Cámara C, Lobo A, Santabárbara J. Clinically significant anxiety as a risk factor for Alzheimer's disease: Results from a 10-year follow-up community study. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2023 Sep;32(3):e1934. doi: 10.1002/mpr.1934. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36597404; PMCID: PMC10485344.

Grimonprez A, Raedt R, Baeken C, Boon P, Vonck K. The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: Evidence from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Sep;56:26-34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.019. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26116875.

Han X, Shen Q, Hou C, Yang H, Chen W, Zeng Y, Qu Y, Suo C, Ye W, Fang F, Valdimarsdóttir UA, Song H. Disease clusters subsequent to anxiety and stress-related disorders and their genetic determinants. *Nat Commun*. 2024 Feb 8;15(1):1209. doi: 10.1038/s41467-024-45445-2. PMID: 38332132; PMCID: PMC10853285.

Harro J. CCK and NPY as anti-anxiety treatment targets: promises, pitfalls, and strategies. *Amino Acids*. 2006 Oct;31(3):215-30. doi: 10.1007/s00726-006-0334-x. PMID: 16738800.

Hassan AM, Mancano G, Kashofer K, Fröhlich EE, Matak A, Mayerhofer R, Reichmann F, Olivares M, Neyrinck AM, Delzenne NM, Claus SP, Holzer P. High-fat diet induces depression-like behaviour in mice associated with changes in microbiome, neuropeptide Y, and brain metabolome. *Nutr Neurosci*. 2019 Dec;22(12):877-893. doi: 10.1080/1028415X.2018.1465713. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29697017.

Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1449-58. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24486050; PMCID: PMC4181834.

INQUÉRITO TELEFÔNICO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS EM TEMPOS DE PANDEMIA (COVITEL). Covitel 2023. Disponível em: https://observatoriodaaps.com.br/static/frontend/data/covitel/relatorio_covitel_2023.pdf. Acesso em: 5 out. 2024.

Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019 May;569(7758):641-648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8. Epub 2019 May 29. PMID: 31142853; PMCID: PMC6784865.

Jang HM, Lee KE, Kim DH. The Preventive and Curative Effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression and Colitis in Mice. *Nutrients*. 2019 Apr 11;11(4):819. doi: 10.3390/nu11040819. PMID: 30979031; PMCID: PMC6521032.

Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:345-352. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_23. PMID: 32342469.

Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Rodriguez N, Woodward-Lopez G. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev*. 2021 Feb 11;79(3):247-260. doi: 10.1093/nutrit/nuaa025. PMID: 32447382; PMCID: PMC8453603.

Lankelma JM, Nieuwdorp M, de Vos WM, Wiersinga WJ. The gut microbiota in internal medicine: implications for health and disease. *Neth J Med*. 2015 Feb;73(2):61-8. PMID: 25753070.

Le Bouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord*. 2017 Dec;52:43-52. doi: 10.1016/j.janxdis.2017.09.005. Epub 2017 Sep 23. PMID: 29049901.

Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, et al., Richness of human gut

microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541-6. doi: 10.1038/nature12506. PMID: 23985870.

Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA, Manfro GG, Hetem LA, Andrada NC, Salum GA, Isolan L, Ferrari MC, Nardi AE; Brazilian Medical Association. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of social anxiety disorder]. *Braz J Psychiatry*. 2011 Sep;33(3):292-302. Portuguese. doi: 10.1590/s1516-44462011000300014. PMID: 21971784.

Li S, Wang C, Wang W, Tan J. Trait anxiety, a personality risk factor associated with Alzheimer's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110124. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110124. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035604.

Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011 Oct 20;10(4):311-23. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.004. PMID: 22018232; PMCID: PMC3202012.

Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013 Jul;6(4):666-77. doi: 10.1038/mi.2013.30. Epub 2013 May 22. PMID: 23695511; PMCID: PMC3686595.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição, Texto Revisado (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing, Washington, DC, pp 215-262.

Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016 Feb;65(2):330-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26338727; PMCID: PMC4752653.

Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;10(8):473-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105. Epub 2013 Jun 25. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):564. PMID: 23797870; PMCID: PMC4048923.

Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011 Mar;105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20974015.

Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, Samochowiec J. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug 30;102:109951. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109951. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335265.

Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, Hamwi G, Jarjanazi M, Zaifah G, Kazzazo R, Haji Mohamad A, Alshehabi Z. The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 2;103(5):e37114. doi: 10.1097/MD.00000000000037114. PMID: 38306525; PMCID: PMC10843545.

Moreira MZC, Uber AP, Godinho J. Avaliação da adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com Transtornos de Ansiedade e Depressão por meio do cuidado farmacêutico. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.9, n.1, p.3309-3330, jan., 2023

NIH Human Microbiome Project. <https://www.hmpdacc.org/overview/> (Acesso em 09/03/2024).

Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol*. 2008 May;29(5):206-8; author reply 209-10. doi: 10.1016/j.it.2008.02.006. Epub 2008 Apr 3. PMID: 18394963.

Panchal U, Salazar de Pablo G, Franco M, Moreno C, Parellada M, Arango C, Fusar-Poli P. The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Jul;32(7):1151-1177. doi: 10.1007/s00787-021-01856-w. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406494; PMCID: PMC8371430.

Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):914-927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7. Epub 2021 Feb 11. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):880. PMID: 33581801; PMCID: PMC9248771.

Phimister, Elizabeth G.; Lynch, Susan V.; Pedersen, Oluf (2016). *The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease*. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. doi:10.1056/NEJMr1600266

Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 19;14:1130689. doi: 10.3389/fendo.2023.1130689. PMID: 37404311; PMCID: PMC10316519.

Santabárbara J, Lopez-Anton R, de la Cámara C, Lobo E, Gracia-García P, Villagrasa B, Bueno-Notivol J, Marcos G, Lobo A. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Jan;139(1):6-14. doi: 10.1111/acps.12966. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306539.

Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, Zhou QA. Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023 May 17;14(10):1717-1763. doi: 10.1021/acschemneuro.3c00127. Epub 2023 May 8. PMID: 37156006; PMCID: PMC10197139.

Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021 Feb;83:101943. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33271426.

Skibicka KP, Dickson SL. Enteroendocrine hormones - central effects on behavior. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Dec;13(6):977-82. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.004. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24091195.

Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Wlaż P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450312.

Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Microbes & neurodevelopment--Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun.* 2015 Nov;50:209-220. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.009. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26184083.

Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, McDonald D, Dietrich D, Ramadhar TR, Lekbua A, Mroue N, Liston C, Stewart EJ, Dubin MJ, Zengler K, Knight R, Gilbert JA, Clardy J, Lewis K. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019 Mar;4(3):396-403. doi: 10.1038/s41564-018-0307-3. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30531975; PMCID: PMC6384127.

Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388. Epub 2004 May 7. PMID: 15133062; PMCID: PMC1664925.

Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017 Oct 2;5(4):e1373208. doi: 10.1080/21688370.2017.1373208. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28956703; PMCID: PMC5788425.

Voorendonk EM, Sanches SA, De Jongh A, Van Minnen A. Improvements in cardiorespiratory fitness are not significantly associated with post-traumatic stress disorder symptom reduction in intensive treatment. *Eur J Psychotraumatol.* 2019 Aug 20;10(1):1654783. doi: 10.1080/20008198.2019.1654783. PMID: 31489139; PMCID: PMC6713160.

Zhang J, Ma L, Chang L, Pu Y, Qu Y, Hashimoto K. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Transl Psychiatry.* 2020 Jun 9;10(1):186. doi: 10.1038/s41398-020-00878-3. PMID: 32518376; PMCID: PMC7283282.

Zhu R, Fang Y, Li H, Liu Y, Wei J, Zhang S, Wang L, Fan R, Wang L, Li S, Chen T. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college *via* modulating the gut microbiota and its metabolism. Front Immunol. 2023 Mar 23;14:1158137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1158137. PMID: 37033942; PMCID: PMC10077425.