



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SAÚDE MENTAL

[The impact of intestinal microbiota on mental health]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Sofia Monteiro Costa

Orientadores:

Doutora Cristina Pina

Doutora Márcia Carvalho

Março 2025

O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SAÚDE MENTAL

[The impact of intestinal microbiota on mental health]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ana Sofia Monteiro Costa

Orientadores:

Doutora Cristina Pina

Doutora Márcia Carvalho

Março 2025

Agradecimentos

Cinco anos. Cinco anos de uma jornada intensa, repleta de desafios, aprendizagens e momentos inesquecíveis. Agora, ao escrever estes agradecimentos, sou invadida por um turbilhão de emoções, uma certa nostalgia por ver este capítulo a chegar ao fim, uma profunda gratidão por tudo o que vivi e um imenso orgulho por ter chegado até aqui.

O percurso foi longo e, ao longo dele, vivi um pouco de tudo, dias de imensa satisfação ao ver cada objetivo ser cumprido e cada escolha finalmente fazer sentido, por outro lado, noites em claro à procura de respostas, momentos de incerteza que testaram a minha resiliência e desafios que, ao serem superados, fortaleceram o meu caminho. Mas, acima de tudo, tive a sorte de compartilhar esta jornada com amigos que foram muito mais do que colegas de faculdade, foram um verdadeiro refúgio, uma segunda casa.

Aos meus amigos, aos que iniciaram esta caminhada comigo e aos que o destino me trouxe pelo caminho, o meu mais sincero obrigado. Pelas inúmeras conversas, pelos cafés e jantares intermináveis, pelas festas até ao nascer do sol, pelas piadas que transformaram o cansaço em gargalhadas inesquecíveis e, sobretudo, por nunca me deixarem esquecer que eu nunca estive sozinha. Com vocês, nesta jornada, cada desafio tornou-se mais suportável, cada momento de cansaço mais leve e cada conquista ainda mais especial.

À minha família, que sempre me apoiou, mesmo sem compreender totalmente os desafios que enfrentava, o meu mais profundo agradecimento. Obrigada por cada palavra de incentivo, por cada gesto silencioso de carinho e por me lembrarem, em cada momento, que independentemente do resultado, eu já tinha conquistado algo valioso.

Aos professores e colegas que cruzaram o meu caminho, a minha sincera gratidão. Pelos ensinamentos, pela partilha de conhecimento, pelo incentivo e pela inspiração. Aprendi que o saber não se constrói sozinho e que o verdadeiro crescimento acontece na troca de experiências, na colaboração e no apoio mútuo.

E, ainda que possa parecer contraditório, também agradeço aos momentos difíceis. Às incertezas que pesaram mais do que a confiança, aos dias em que a motivação parecia escassa e às dúvidas que, por vezes, me fizeram questionar se este era realmente o meu caminho. Foram esses momentos que me ensinaram a importância da resiliência, da paciência e da força que, tantas vezes, desconhecemos ter até sermos postos à prova.

Por fim, agradeço a mim mesma. Por ter persistido quando tudo parecia desmoronar, por ter tido a coragem de parar quando necessário, por ter recomeçado quantas vezes fosse preciso e, acima de tudo, por nunca ter deixado de acreditar que este dia chegaria.

Hoje, ao olhar para trás, percebi que cada desafio, cada riso e cada lágrima fizeram parte de uma jornada extraordinária. E, embora sinta uma tristeza no coração por ver este ciclo a chegar ao fim, sei que o que realmente permanece são as memórias, as aprendizagens e os laços que construí ao longo deste caminho.

Com todo o coração,

Obrigada.

Resumo

Nos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a demonstrar que a microbiota intestinal tem um impacto significativo na saúde mental, existindo uma associação entre a sua diversidade e composição e o desenvolvimento de distúrbios mentais, como a ansiedade e a depressão. O presente trabalho teve como objetivo principal realizar uma revisão abrangente e atualizada da literatura sobre os mecanismos envolvidos na interação entre a microbiota intestinal e a saúde mental. A metodologia foi baseada na pesquisa de artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2024. A pesquisa resultou num total de 170 artigos, dos quais, após análise criteriosa, 47 foram selecionados para a elaboração desta revisão. A microbiota intestinal está em comunicação com o sistema nervoso central (SNC) através do eixo intestino-cérebro, sendo esta comunicação bidirecional. Evidências científicas indicam que desequilíbrios nesta via afetam a produção de neurotransmissores, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico, os quais desempenham um papel fundamental na regulação do humor e da função cerebral. Além disso, a microbiota intestinal está envolvida na produção de metabolitos e substâncias químicas que afetam o SNC. Os estudos incluídos nesta revisão confirmam que a complexa e diversificada microbiota intestinal também tem um papel fundamental na regulação da resposta inflamatória do organismo. Fatores como uma alimentação inadequada, o stress e predisposições genéticas podem alterar a microbiota, afetando o comportamento e a saúde cognitiva. Por outro lado, estratégias como intervenções nutricionais e o uso de probióticos ou psicobióticos demonstram potencial para modular de forma positiva o eixo intestino-cérebro, contribuindo para o tratamento de patologias como a ansiedade e a depressão. Apesar dos avanços na compreensão desta relação, persistem lacunas na literatura no que diz respeito à compreensão dos mecanismos moleculares específicos que regulam esta interação. São, portanto, necessários mais estudos e ensaios clínicos para fortalecer estes resultados e incorporar novas estratégias terapêuticas baseadas na modulação da microbiota intestinal.

Palavras-chave: Microbiota intestinal, doenças mentais, nutrição, eixo intestino-cérebro

Abstract

In recent years, the scientific community has shown that the gut microbiota has a significant impact on mental health, with an association between its diversity and composition and the development of mental disorders such as anxiety and depression. The main objective of this work was to carry out a comprehensive and up-to-date review of the literature on the mechanisms involved in the interaction between the gut microbiota and mental health. The methodology was based on a search for scientific articles published in the last 5 years, between January 1, 2020 and December 31, 2024. The search resulted in a total of 170 articles, of which, after careful analysis, 47 were selected for this review. The gut microbiota is in communication with the central nervous system (CNS) through the gut-brain axis, and this communication is bidirectional. Scientific evidence indicates that imbalances in this pathway affect the production of neurotransmitters such as serotonin and gamma-aminobutyric acid, which play a fundamental role in regulating mood and brain function. In addition, the gut microbiota is involved in the production of metabolites and chemicals that affect the CNS. The studies included in this review confirm that the complex and diverse gut microbiota also plays a key role in regulating the body's inflammatory response. Factors such as poor diet, stress and genetic predispositions can alter the microbiota, affecting behavior and cognitive health. On the other hand, strategies such as nutritional interventions and the use of probiotics or psychobiotics show potential to positively modulate the gut-brain axis, contributing to the treatment of conditions such as anxiety and depression. Despite advances in understanding this relationship, there are still gaps in the literature with regard to understanding the specific molecular mechanisms that regulate this interaction. More studies and clinical trials are therefore needed to strengthen these results and incorporate new therapeutic strategies based on modulating the gut microbiota.

Keywords: Gut microbiota, mental illness, nutrition, gut-brain axis

Índice Geral

Resumo	ix
Abstract	xi
Índice de Figuras	xv
Índice de Tabelas	xvii
Lista de Abreviaturas.....	xix
1. INTRODUÇÃO	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1 Metodologia.....	3
2.2 Resultados.....	3
2.2.1 A Microbiota Intestinal – Estrutura e Funções.....	3
2.2.1.1 Principais microrganismos e sua distribuição no trato gastrointestinal....	4
2.2.1.2 Papel da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico	8
2.2.1.3 Produção de metabólitos neuroativos	14
2.2.2 O Eixo Intestino-Cérebro	19
2.2.2.1 Comunicação bidirecional: vias neuronais, endócrinas e imunológicas	20
2.2.2.1.1 Vias neuronais	21
2.2.2.1.2 Vias endócrinas.....	22
2.2.2.1.3 Vias imunológicas	24
2.2.2.2 Influência da microbiota na permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica	25
2.2.2.3 Modulação do sistema nervoso central	27
2.2.3 Impacto da Microbiota na Saúde Mental.....	29
2.2.3.1 Depressão e ansiedade	29
2.2.3.2 Autismo	32
2.2.3.3 Esquizofrenia e transtorno bipolar.....	33
2.2.3.4 Alterações cognitivas e neurodegenerativas.....	35
2.2.4 Fatores que Influenciam a Microbiota e a Saúde Mental	38
2.2.4.1 Dieta e hábitos alimentares	38
2.2.4.2 Uso de probióticos e psicobióticos	45
2.2.4.3 Stress e fatores psicossociais	49
2.2.4.4 Genética e predisposição individual	51
3. CONCLUSÃO.....	55
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

Índice de Figuras

Figura 1 Mecanismos de regulação imunológica pela microbiota.....	10
Figura 2 Eixo intestino-cérebro: comunicação endócrina, neuronal e imunológica.....	21
Figura 3 Influência da dieta no mecanismo de comunicação intestino-cérebro.....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 Géneros de bactérias dominantes ao longo do trato gastrointestinal (TGI).....	5
Tabela 2 Comparação entre a dieta mediterrânea e a ocidental.....	39
Tabela 3 As doenças mentais, alterações na microbiota intestinal, marcadores patológicos e moleculares envolvidos e possíveis terapias com base em probióticos.....	46

Lista de Abreviaturas

5-HT - Serotonina

Ach - Acetilcolina

AHR - Recetores de aril hidrocarboneto

AGCC - Ácidos gordos de cadeia curta

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE - Barreira hematoencefálica

cAMP - Adenosina monofosfato cíclico

DA - Dopamina

DHA - ácido docosahexaenóico

EPA - Ácido eicosapentaenóico

FXR - Recetores farnesoide X

GABA - Ácido gama-aminobutírico

Glu - Glutamato

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

IDO-1 - Indoleamina 2,3-dioxigenase 1

IL-6 - Interleucina-6

ILC3 - Células linfoides inatas tipo 3

LPS – Lipopolissacarídeos

MAPK- Proteínas cinases ativadas por mitógenos

MeSH - Medical subject headings

MI - Microbiota intestinal

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

NLRs - Recetores *NOD-like*

NF-κB - Fator nuclear kappa B

PKA - Proteína cinase A

SNA - Sistema nervoso autónomo

SNC - Sistema nervoso central

SNE - Sistema nervoso entérico

TEA - Transtorno do espectro autista

TLR - Recetor *Toll-like*

TGI - Trato gastrointestinal

TGR5- Recetor acoplado à proteína G ativado por ácidos biliares

TMF - Transplante de microbiota fecal

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Tregs - Linfócitos T reguladores

1. INTRODUÇÃO

A saúde mental é um tema cada vez mais debatido na sociedade atual, refletindo a sua importância para o bem-estar individual e social. Os transtornos mentais como a depressão, ansiedade e bipolaridade, entre outros, representam desafios crescentes, exigindo uma compreensão mais profunda das suas causas e a procura por novas abordagens terapêuticas. Nos últimos anos, a comunidade científica tem estudado as conexões entre o intestino e o cérebro, através do eixo intestino-cérebro, uma via de comunicação bidirecional que liga o trato gastrointestinal (TGI) ao sistema nervoso central (SNC) (Socala et al., 2021).

Dentro desse contexto, a microbiota intestinal (MI) é composta por um complexo ecossistema microbiano com cerca de três mil milhões de microrganismos (como bactérias, fungos, vírus) que desempenham um papel crucial no nosso bem-estar. Estudos sugerem que o equilíbrio dessa comunidade é essencial para a saúde mental, influenciando a produção de neurotransmissores, como a serotonina (5-HT) e o ácido gama-aminobutírico (GABA), além de outros metabolitos que impactam diretamente o funcionamento cerebral. Alterações na composição da microbiota, conhecidas como disbiose, têm sido associadas a transtornos como ansiedade e depressão. Por outro lado, estratégias como a adoção de dietas equilibradas e o uso de probióticos e psicobióticos têm mostrado resultados promissores na melhoria dos sintomas relacionados a essas condições (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Navarro-Tapia et al., 2021; Xiong et al., 2023).

Explorar a relação intestino-cérebro abre caminho para soluções terapêuticas inovadoras, menos invasivas e mais acessíveis, como o uso de probióticos e ajustes dietéticos. Além disso, fatores como stress, hábitos alimentares e predisposições genéticas têm se mostrado determinantes para o equilíbrio entre o TGI e o SNC (Santos et al., 2024).

Deste modo, este trabalho teve como principal objetivo a realização de uma revisão da literatura sobre os mecanismos pelos quais a MI influencia a saúde mental, destacando as vias neuronais, imunológicas e hormonais do eixo intestino-cérebro. Além disso, também os fatores externos, como a dieta e o uso de probióticos, que impactam a regulação da microbiota e podem ter um papel importante na prevenção de transtornos mentais. Paralelamente, esta revisão consolida as evidências científicas disponíveis,

O impacto da microbiota intestinal na saúde mental

proporcionando uma visão abrangente e atualizada desta relação complexa, cuja relevância tem vindo a crescer na ciência e na medicina.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Metodologia

Com base no objetivo deste estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 5 anos (entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2024), utilizando as bases de dados PubMed e Google Acadêmico.

A estratégia de pesquisa baseou-se na utilização de termos MeSH a fim de garantir precisão e relevância na pesquisa. Os descritores selecionados foram: “brain-gut axis”, “nutrition”, “gastrointestinal microbiome” e “mental disorders”. Foram utilizados os operadores “AND” para combinar diferentes termos e “OR” para incluir sinônimos e termos relacionados.

Os critérios de inclusão adotados na seleção dos artigos foram: presença dos termos acima mencionados no título e/ou no resumo, artigos publicados em inglês ou português, e estudos realizados em humanos ou animais que abordassem a relação entre a MI e a saúde mental. Por outro lado, foram excluídos artigos cujo texto completo não estivesse acessível, que não abordassem diretamente o tema ou apresentassem dados desatualizados ou irrelevantes para os objetivos do trabalho.

O processo de seleção foi conduzido em três etapas: inicialmente, foi realizada uma triagem dos títulos e resumos para identificar os artigos potencialmente relevantes. De seguida, os textos completos dos estudos selecionados foram analisados detalhadamente para verificar se atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Foram identificados 170 artigos, dos quais 124 foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, resultando na seleção final de 47 artigos para análise.

Por fim, as informações mais relevantes foram extraídas para análise e categorização, com foco em tópicos essenciais como a MI (estrutura e funções), o eixo intestino-cérebro, produção de neurotransmissores, impacto da microbiota na saúde mental e os fatores que influenciam a microbiota e a saúde mental.

2.2 Resultados

2.2.1 A Microbiota Intestinal – Estrutura e Funções

A MI é definida como a comunidade de microrganismos existente na região intestinal, fazendo parte do microbioma humano, o qual engloba também o conjunto de genes

associados às diferentes microbiotas no corpo humano e as relações no estado de saúde e de disbiose. O microbioma humano é composto por cerca de 45,6 milhões de genes, representando cerca de 2000 vezes mais genes do que os genes humanos, sendo por isso considerado como um órgão do corpo humano (Lin & Peddada, 2020).

Nos últimos dez anos, a comunidade científica apresentou evidências que suportam a afirmação de que diversos aspectos do funcionamento saudável do corpo humano estão profundamente ligados aos microrganismos específicos que dele fazem parte. À medida que as metodologias evoluíram, a comunidade científica, além de identificar quais os microrganismos que estão presentes em determinadas regiões sob determinadas condições de saúde ou de disbiose, investigou também os mecanismos e as causas da formação dessas comunidades, com o objetivo de entender e manipular esses processos para desenvolver intervenções terapêuticas (Kennedy & Chang, 2020).

Neste capítulo, será abordado a composição e função da MI ao longo do TGI incluindo a cavidade oral, esôfago, estômago, intestino delgado (do qual faz parte o duodeno, jejuno e o íleo) e por fim o cólon.

2.2.1.1 Principais microrganismos e sua distribuição no trato gastrointestinal

O TGI possui diferentes comunidades de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, cuja composição varia conforme a região anatômica e desempenham um papel importante na saúde humana (Ruan et al., 2020). No entanto, são as bactérias de Gram positivo e de Gram negativo que predominam na microbiota do TGI, como podemos observar na tabela 1.

Cada região do TGI incluindo cavidade oral, esôfago, estômago, intestino delgado e cólon possui funções específicas relacionadas à digestão, metabolismo, imunidade e regulação endócrina. Essas funções variam de acordo com fatores locais, como a disponibilidade de nutrientes, o tempo de trânsito dos alimentos o nível de pH, e a secreção de componentes imunológicos e ácidos biliares. Estes fatores diferem ao longo do TGI, influenciando a formação de comunidades microbianas específicas que residem nas regiões superiores e inferiores do TGI (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020).

Tabela 1

Gêneros de bactérias dominantes ao longo do trato gastrointestinal (TGI)

Região do TGI	Gram-positivas	Gram-negativas
Cavidade oral	<i>Gemella, Streptococcus, Actinomyces</i>	<i>Veillonella, Neisseria, Fusobacterium, Prevotella, Pseudomonas</i>
Esófago	<i>Streptococcus</i>	<i>Veillonella, Neisseria, Fusobacterium, Prevotella, Pseudomonas</i>
Estômago	<i>Streptococcus, Bacillus</i>	<i>Enterobacter, Leptotrichia, Veillonella, Pseudomonas, Helicobacter</i>
Intestino delgado	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Clostridium</i>	<i>Prevotella, Escherichia, Bacteroides</i>
Intestino grosso	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Clostridium</i>	<i>Prevotella, Enterobacter, Bacteroides, Akkermansia</i>

A cavidade oral abriga mais de 1000 espécies bacterianas organizados num banco de dados específico, chamado Banco de Dados do Microbioma Oral Humano. Cerca de 96% destas espécies bacterianas pertencem a seis filos principais: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Spirochaetes e Fusobacteria.

Em indivíduos saudáveis, a saliva é dominada por gêneros como *Gemella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas* e *Actinomyces* (Ruan et al., 2020), os quais exercem uma função essencial no sistema imunológico. Residentes simbióticos da microbiota oral, como *Streptococcus*, *Veillonella* e *Granulicatella*, desempenham um papel nos processos de defesa, promovendo a produção de mediadores imunológicos (como peptídeos antimicrobianos e citocinas pró-inflamatórias) além de fortalecerem a função da barreira epitelial e aumentarem a espessura da mucosa (Kennedy & Chang, 2020).

O esófago tem como função principal transportar os alimentos da cavidade oral até ao estômago (Kennedy & Chang, 2020). Assim como na cavidade oral, as bactérias mais comuns no esófago pertencem ao filo Firmicutes e ao género *Streptococcus*, provavelmente originárias da cavidade oral. Através dos estudos de sequenciamento *shotgun*, foram identificados os gêneros bacterianos predominantes no esófago de indivíduos saudáveis: *Streptococcus* (como *S. mitis*, *S. oralis* e *S. pneumoniae*), *Prevotella*

(incluindo *P. melaninogenica* e *P. pallens*), *Veillonella*, *Haemophilus* (como *H. parainfluenzae*) e *Rothia* (*R. mucilaginosa*) (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020).

No estômago, devido ao seu ambiente extremamente ácido, o desenvolvimento de muitas bactérias é inibido. Apesar do baixo pH, o estômago abriga uma pequena quantidade de microbiota diversificada. Os gêneros mais frequentemente identificados incluem *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Leptotrichia*, *Veillonella* e *Pseudomonas* (Ruan et al., 2020). Os níveis de acidez no estômago podem ser alterados pelo uso de medicamentos, como os inibidores da bomba de prótons, ou pela presença de certos microrganismos. Um exemplo notável é a espécie *Helicobacter pylori*, que penetra a mucosa gástrica, desencadeando uma resposta imune que leva à atrofia das células responsáveis pela secreção de ácido. Com a redução da acidez, o estômago torna-se mais vulnerável à colonização por microrganismos provenientes da cavidade oral ou do duodeno, contribuindo para um estado de disbiose e, potencialmente, para o desenvolvimento de doenças (Kennedy & Chang, 2020).

A MI humana é um complexo ecossistema diversificado, composto por mais de 1500 espécies bacterianas, organizadas em mais de 50 filos distintos, sendo a região que alberga a maior quantidade de microrganismos do microbioma humano. É formada por diferentes tipos de microrganismos, com o predomínio das bactérias, mas onde podem existir outros tipos de microrganismos como arqueias, fungos, vírus e parasitas. O ambiente intestinal promove o crescimento de bactérias pertencentes a seis grupos taxonômicos principais: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia (Conz et al., 2023). Entre essas, destacam-se as bactérias de Gram-positivas, representadas pelos filos Firmicutes e Actinobacteria. No filo Firmicutes, incluem-se gêneros como *Streptococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* e *Eubacterium*, que desempenham papéis importantes na fermentação de carboidratos, produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e manutenção da integridade da barreira intestinal. Já no filo Actinobacteria, o gênero mais relevante é *Bifidobacterium*, conhecido por seus benefícios probióticos, incluindo a produção de vitaminas do complexo B e proteção contra patógenos (Conz et al., 2023). Por outro lado, as bactérias de Gram-negativas predominam nos filos Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia. No filo Bacteroidetes, destacam-se gêneros como *Bacteroides*, *Prevotella* e *Alistipes*, responsáveis pela degradação de polissacarídeos complexos e produção de metabolitos essenciais. O filo Proteobacteria inclui gêneros

como *Escherichia*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*, com algumas espécies apresentando potencial patogénico oportunista. No filo Fusobacteria, o género *Fusobacterium* pode estar associado tanto a processos inflamatórios quanto a funções simbióticas no intestino. Já o filo Verrucomicrobia destaca-se pelo género *Akkermansia*, conhecido por seu papel na degradação de mucina e na manutenção da integridade da barreira intestinal (Ruan et al., 2020).

O intestino delgado, composto pelo duodeno, jejuno e íleo, é a principal região responsável pela digestão e absorção da maior parte dos nutrientes (Ruan et al., 2020), abrigando uma elevada quantidade de bactérias anaeróbias facultativas de crescimento rápido (Kennedy & Chang, 2020), como *Proteobacteria sp* e *Lactobacillus sp* (Ruan et al., 2020).

No duodeno os níveis de oxigénio são baixos, o movimento dos alimentos é mais rápido e apresenta uma grande quantidade de enzimas digestivas, logo a quantidade microbiana é mais baixa. Nesta zona predominam as bactérias anaeróbias facultativas pertencentes aos filos Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria, que incluem os géneros *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Escherichia* e *Klebsiella* (Kennedy & Chang, 2020). Outros estudos referem que o duodeno contém géneros semelhantes aos encontrados no estômago, como *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Leptotrichia*, *Veillonella* e *Pseudomonas* (Ruan et al., 2020).

O jejuno apresenta várias características funcionais e anatómicas semelhantes às do duodeno, mas apresenta níveis de oxigénio ainda mais reduzidos. A sua composição inclui predominantemente géneros anaeróbios facultativos, como *Veillonella*, *Rothia*, *Escherichia*, *Streptococcus* e *Klebsiella*. No entanto, géneros anaeróbios estritos, como *Prevotella* e *Fusobacterium*, encontram-se em menor quantidade (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020).

No íleo existe menos diversidade microbiana do que noutras zonas do intestino delgado, mas ainda assim apresenta maior carga microbiana comparativamente ao jejuno (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020). Tal poderá justificar-se pelo facto da quantidade de oxigénio ser ainda mais baixa que no duodeno e jejuno (Kennedy & Chang, 2020), e por a absorção de nutrientes também ser menor, o que pode contribuir para o íleo terminal apresentar uma composição microbiana mais parecida com a do cólon, incluindo

famílias como Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Ruminococcaceae, Enterobacteriaceae e Bacteroidaceae (Ruan et al., 2020).

O cólon tem uma série de características que permitem que as bactérias se multipliquem. Abriga a maior diversidade e quantidade de microrganismos no corpo humano, contendo uma concentração muito superior em comparação a qualquer outra região do corpo (Kennedy & Chang, 2020). Os principais filos bacterianos presentes no cólon de um indivíduo saudável incluem Bacteroidetes, Firmicutes, Verrucomicrobia, Proteobacteria e Actinobacteria, sendo que as famílias mais predominantes incluem Clostridiaceae, Lachnospiraceae e Bacteroidaceae (Ruan et al., 2020). As células caliciformes que estão no epitélio do cólon secretam uma espessa bicamada de muco: uma camada interna compacta que se mantém praticamente estéril e contém mediadores do sistema imunológico, e uma camada externa mais solta, onde reside uma grande quantidade de microrganismos (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020). Devido à composição estrutural do colón, as bactérias são organizadas ao longo do eixo transversal do colón, desde o lúmen à mucosa (Ruan et al., 2020). A glicoproteína mucina compõe a maior parte do muco e é usada por microrganismos para o seu desenvolvimento, como é o caso da *Akkermansia sp.* (Kennedy & Chang, 2020). A camada de muco perto das células epiteliais apresenta condições ambientais únicas (como baixa concentração em oxigénio e presença de peptídeos antimicrobianos), o que seleciona bactérias específicas, como as dos filos Actinobacteria e Proteobacteria, que podem sobreviver na presença de oxigénio, mas não precisam obrigatoriamente dele para realizar as suas funções metabólicas, estando estes filos mais próximos do reto (Kennedy & Chang, 2020; Ruan et al., 2020).

2.2.1.2 Papel da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico

O TGI é colonizado por três mil milhões de microrganismos como bactérias, arqueias, fungos, vírus e parasitas, que constituem a chamada MI como já foi referido. Esta microbiota tem várias funções, tanto na promoção de saúde nos vários locais ao longo do TGI, limitando a invasão de agentes patogénicos, como também na regulação do metabolismo e das respostas imunes do hospedeiro (Fung, 2020). A microbiota desempenha um papel essencial na regulação do sistema imunológico inato e adaptativo, influenciando tanto a resposta inicial contra patógenos quanto a diferenciação de células imunológicas. Ela regula a produção de citocinas, anticorpos IgA e a ativação de recetores

de reconhecimento de padrões (PRRs), garantindo o equilíbrio entre tolerância e inflamação, o que é fundamental para a homeostase imunológica e a prevenção de doenças inflamatórias e autoimunes (Al-Rashidi, 2022; Fung, 2020).

O sistema imunológico inato é a primeira linha de defesa do organismo contra patógenos (Gao et al., 2020), sendo composto por células como macrófagos, linfócitos e células dendríticas (Dicks, 2022), que identificam padrões moleculares associados a microrganismos por meio de PRRs, tais como os recetores *Toll-like* (TLRs) e os recetores *NOD-like* (NLRs) (Al-Rashidi, 2022; Fung, 2020). Afeta a produção de citocinas, quimiocinas (Gao et al., 2020) e também a expressão de genes que codificam a produção de compostos antimicrobianos. Estes processos em conjunto são chamados de resposta imune inata (Dicks, 2022). A resposta inata é rápida, mas inespecífica, agindo para conter as ameaças iniciais e alertar o sistema imunológico adaptativo. Este, por outro lado, é mais específico e demora mais tempo a ser ativado. O sistema imunológico adaptativo inclui os linfócitos T e B, responsáveis pela produção de anticorpos e pela memória imunológica, o que confere ao organismo uma resposta mais direcionada e eficaz contra agentes patogênicos específicos (Al-Rashidi, 2022; Fung, 2020).

A figura 1 representa a MI, composta por gêneros bacterianos de Gram negativos como *Akkermansia*, *Helicobacter*, *Bacteroides*, e de Gram positivos como *Clostridia* e também por bactérias filamentosas segmentadas que são um grupo de microrganismos pertencentes ao filo Firmicutes cujo gênero não foi claramente definido.

Além das bactérias, outros microrganismos, incluindo vírus, fungos e outros procariontes, interagem com o sistema imunológico, modulando respostas imunes inatas e adaptativas. Essas interações são essenciais para o equilíbrio do ecossistema intestinal e podem influenciar o desenvolvimento de doenças inflamatórias e neurológicas (Fung, 2020; Oren, 2021).

inflamações. A bactéria comensal *Bacteroides fragilis* é um exemplo importante de imunorregulação ao promover a produção de IL-10 devido à presença de polissacarídeo A, um composto reconhecido pelo recetor TLR, que se encontra na membrana plasmática ou em compartimentos endossomais de células do sistema imunológico, como macrófagos e células dendríticas. A ativação deste recetor induz a diferenciação de Tregs, responsáveis pela secreção de IL-10, mantendo a homeostase imunológica (Li et al., 2023). Por outro lado, o género *Helicobacter*, tem um papel duplo, ativando tanto as Th17, que produzem citocinas pró-inflamatórias, como IL-17 e Treg, que produzem IL-10 (Fung, 2020; Zheng & Zhu, 2022). Esse equilíbrio garante a homeostase intestinal e previne respostas imunológicas descontroladas.

A bactéria *Akkermansia muciniphila* desempenha um papel essencial tanto na barreira epitelial quanto na modulação do sistema imunológico. Na figura 1 é possível visualizar que este microrganismo estimula as Treg. Além disso, o género *Akkermansia* induz a ativação de ILC3, as quais secretam IL-22, uma molécula fundamental para a proteção da barreira intestinal e reforço da integridade epitelial. Outro efeito relevante de *Akkermansia muciniphila* é a sua influência na produção de anticorpos, especialmente IgG1, através da ativação de linfócitos T foliculares auxiliares (Tfh) que estimulam linfócitos B, resultando na secreção de IgG1 no sangue, o que fortalece a resposta imune adaptativa sistémica (Li et al., 2023; Y. Zhang et al., 2023; Zheng & Zhu, 2022).

As bactérias filamentosas segmentadas desempenham um papel essencial na modulação da resposta imune adaptativa, influenciando diferentes vias imunológicas. Como representado na figura 1, as bactérias filamentosas segmentadas também estimulam as ILC3, que produzem IL-22. Além disso, também estimulam as células Th17, que secretam IL-17A, uma citocina essencial na resposta contra patógenos extracelulares. A IL-17A, por sua vez, induz a produção de IL-6 e IL-1 β por células epiteliais e macrófagos, promovendo uma resposta inflamatória protetora. A IL-1 β também exerce influência sobre as células ILC3 e Treg, desempenhando um papel crucial na diferenciação e ativação dessas células (Fung, 2020; Zheng et al., 2023).

Também os vírus desempenham um papel importante na ativação do sistema imunológico, estimulando os PRRs, como os TLRs, especialmente o TLR7 e o TLR9, que reconhecem material genético viral. Essa ativação promove respostas imunes adaptativas através da produção de interferon (IFN- γ) (produzido por linfócitos T Helper 1 (Th1) e linfócitos T CD8+) essencial para a resposta contra patógenos intracelulares e

estímulo de inflamação sistêmica (Li et al., 2023). A produção de IFN- γ é fundamental para combater infecções virais e regular a imunidade local. Por outro lado, os fungos estimulam os Th17 na produção de IL-17A (Fung, 2020).

Por fim, a entrada de componentes bacterianos, citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6 e IFN- γ) e células do sistema imunitário na corrente sanguínea pode levar à inflamação sistêmica, frequentemente associada a condições inflamatórias crônicas (Fung, 2020; Li et al., 2023). Dessa forma, a interação entre microbiota, células imunes e citocinas desempenha um papel central no equilíbrio entre inflamação e tolerância imunológica, garantindo a homeostase intestinal e a defesa do organismo contra patógenos.

Os receptores de aril hidrocarboneto (AHR) no intestino estão localizados nas células epiteliais intestinais. Desempenham um papel crucial na homeostase intestinal e na regulação do sistema imunológico. Nas células ILC3s e nos linfócitos T (Th17 e Tregs) estes receptores também estão presentes regulando diversas funções imunológicas, incluindo a produção de IL-22 e os IL-17, que desempenham um papel crucial na homeostase intestinal e na regulação do sistema imunológico como foi descrito anteriormente. Os AHR são ativados principalmente por metabolitos derivados da MI (Y. Zhang et al., 2023).

Os metabolitos produzidos pela MI incluem os AGCC, compostos derivados do metabolismo do triptofano e dos ácidos biliares, sendo que todos os mencionados interagem com receptores específicos (Su et al., 2022; Wang et al., 2023). Os AGCC, como o acetato, propionato e butirato, são produzidos pela fermentação de fibras pela MI. Estes metabolitos atuam através dos receptores, localizados em células do sistema imunológico (macrófagos, neutrófilos e células dendríticas) e células epiteliais intestinais, promovendo efeitos anti-inflamatórios. Os AGCC estimulam a diferenciação de macrófagos anti-inflamatórios e células Tregs, responsáveis pela supressão de respostas imunológicas excessivas. Além disso, reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , inibindo vias inflamatórias como a do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Outro mecanismo importante envolve a inibição das histonas desacetilases pelo butirato (Dicks, 2022; Gao et al., 2020), favorecendo a expressão de genes anti-inflamatórios que controlam respostas celulares (incluindo mecanismos inflamatórios), desta forma reforçando a homeostase intestinal (Wang et al., 2023). Em concordância, estudos em ratinhos demonstraram que a colonização do meio intestinal com bactérias do gênero

Clostridium, as principais produtoras de butirato, afetou a multiplicação e diferenciação de células Treg e estimulou a secreção de IL-10 anti-inflamatória (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Os AGCC também são responsáveis pela mielopoiese na medula óssea (Skonieczna-Zydecka et al., 2020).

Aproximadamente 90% do metabolismo do triptofano resulta na produção de metabolitos. A via indólica é regulada por bactérias da MI que metabolizam o triptofano para produzir compostos como indol, ácido indol-3-acético e ácido indol-3-propiónico. Estes interagem com o receptor AhR, localizado em células epiteliais intestinais, e com o sistema imune (Tregs e ILC3) (Dicks, 2022; Skonieczna-Zydecka et al., 2020), desempenhando um papel fundamental na regulação imunológica. Estes compostos estimulam a produção de IL-22 pelas ILC3 e a diferenciação das Tregs, fortalecendo a barreira intestinal e inibindo a inflamação (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Bactérias como *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii* e *Lactobacillus murinus* convertem o triptofano em indol auxiliando na diferenciação de linfócitos Treg e Th17. Estes compostos derivados do indol também ativam o recetor AhR nas células do SNC que incluem neurónios, astrócitos e células da microglia que têm impactos na proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal. Estudos recentes mostraram que a ativação dos recetores AhR em astrócitos suprime a inflamação no SNC (Gao et al., 2020; Mhanna et al., 2024), sugerindo que estes metabolitos têm um efeito neuroprotetor, o que abre caminho para novas abordagens terapêuticas em doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.

Outra via metabólica do triptofano é a via quinurenina, a principal via de degradação do triptofano mediada pela MI (Gao et al., 2020; Su et al., 2022). O metabolismo de triptofano ao longo desta via é mediado por duas enzimas:IDO-1 e IDO-2. A IDO-1 está presente em vários órgãos incluindo o cérebro e TGI. Esta enzima é ativada como resposta a estímulos inflamatórios, produzindo quinurenina e ácido quinolínico (Gao et al., 2020). O ácido quinolínico atua no recetor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Skonieczna-Zydecka et al., 2020) que é considerado um agonista neurotóxico, enquanto o ácido quinurénico é um antagonista do recetor NMDA com ação neuroprotetora (Gao et al., 2020; Mhanna et al., 2024). As alterações no metabolismo do triptofano estão associadas a sintomas de ansiedade e depressão (Mhanna et al., 2024). A quinurenina também atua em vias imunológicas, como fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) desencadeando um efeito cascata e deste modo ativando a proteína cinase B, que por sua vez ativa a proteína alvo da

rapamicina nos mamíferos (mTOR), uma proteína chave que regula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , reduzindo a produção destas citocinas, e por isso desempenha um papel importante na regulação das células Tregs (Su et al., 2022).

Os ácidos biliares secundários, como o ácido desoxicólico e o ácido litocólico, também exercem uma influência crucial no sistema imunitário. Estes metabolitos atuam através dos recetores acoplado à proteína G (TGR5) e dos recetores farnesoide X (FXR), presentes também em células do sistema imune, inibindo a ativação do inflamassoma, um complexo proteico intracelular responsável pela maturação e libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e o TNF- α . O mecanismo pelo qual isto ocorre envolve vias dependentes de sinalização intracelular mediadas por adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e proteína cinase A (PKA). Primeiramente, a ativação do recetor TGR5 eleva os níveis intracelulares de cAMP, uma molécula sinalizadora. O aumento de cAMP, por sua vez, ativa a PKA, que fosforila proteínas reguladoras envolvidas na ativação do inflamassoma. Esta fosforilação impede a formação e atividade do inflamassoma, bloqueando a produção de citocinas pró-inflamatórias (Wang et al., 2023).

2.2.1.3 Produção de metabolitos neuroativos

A MI desempenha um papel importante na modulação no eixo intestino-cérebro e afeta direta e indiretamente a produção de metabolitos neuroativos. A MI e os seus metabolitos atuam diretamente no SNC (Skonieczna-Zydecka et al., 2020) através da entrada aferente do nervo vago (Huang & Wu, 2021) e da barreira hematoencefálica (BHE) desempenhando funções fundamentais, como a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o metabolismo do triptofano, essencial para a síntese de neurotransmissores (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). As fibras aferentes do nervo vago transportam sinais para o TGI, mas não estão em contacto direto com a parede intestinal ou com a mucosa. Esses sinais chegam à MI através de 100 a 500 milhões de neurónios do SNE, localizados na submucosa e no plexo mioentérico da parede intestinal (Dicks, 2022).

Os neurotransmissores são divididos em quatro categorias principais:

1. neurotransmissores excitatórios, como o glutamano (Glu), acetilcolina (Ach), histamina, dopamina (DA), noradrenalina e adrenalina;

2. neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina (5-HT) e DA;
3. neuromoduladores, como a DA, 5-HT, Ach, histamina e noradrenalina;
4. neuro-hormonas libertadas pelo hipotálamo, como a oxitocina e hormona antidiurética (ADH).

A MI sintetiza o GABA, a DA, a noradrenalina e o 5-HT para se comunicarem com o SNC, mas também compostos intermediários como os AGCC, triptofano e ácidos biliares secundários. Esses metabolitos e neurotransmissores enviam sinais ao cérebro através do nervo vago, influenciando a sinalização enteroendócrina, a resposta imunológica e a homeostase da microbiota (Dicks, 2022).

Os AGCC como o butirato, acetato, lactato e propionato, são produzidos no cólon por bactérias dos géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Faecalibacterium* (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024), e possuem efeitos neuroativos, pois desempenham papéis importantes na regulação da homeostase intestinal e no funcionamento cerebral (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Estes metabolitos fornecem energia às células epiteliais intestinais e ligam-se aos recetores de ácidos gordos livres acoplados à proteína G presentes nas células epiteliais intestinais, no SNE, nos gânglios sensoriais e no nervo vago, regulando assim a homeostase intestinal e influenciando a comunicação com o SNC. A ativação dos recetores acoplados à proteína G pelo butirato pode causar distúrbios neurodegenerativos. Os estudos indicam que a falta de AGCC leva à perda de neurónios no sistema nervoso entérico (SNE). Descobertas recentes mostraram que as células enterocromafinas são estimuladas pela microbiota intestinal (MI), especialmente pelos seus metabólitos AGCC, a produzir serotonina (5-HT). Além disso, outros estudos demonstraram que esses metabólitos modulam genes que codificam as proteínas de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (Gao et al., 2020), que regula a síntese de neurotransmissores de catecolaminas, como a DA. O acetato atravessa a BHE e concentra-se no cérebro onde estimula a produção de GABA. Estes metabolitos após atravessarem a BHE estão associados a outras funções como a regulação de neurotransmissores, resposta à inflamação e efeitos neuroprotetores, influenciando a expressão de fatores neurotróficos essenciais (Mhanna et al., 2024; Skonieczna-Zydecka et al., 2020). O butirato inibe as histonas desacetilases, promovendo a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro, essencial para a neuroplasticidade e memória,

evidenciando o impacto direto dos metabolitos da microbiota na função cerebral (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). Estudos mostraram que níveis baixos de AGCC estão associados a doenças neuropsiquiátricas, como por exemplo depressão (Mhanna et al., 2024).

A Ach é o principal neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático e está envolvido na contração dos músculos lisos, dilatação dos vasos sanguíneos, secreção de fluidos, regulando também a frequência cardíaca. Estudos recentes mostraram que a liberação de Ach pode ser estimulada por determinadas bactérias do gênero *Lactobacillus*, pois estas produzem AGCC que interagem com os recetores nicotínicos colinérgicos, promovendo a liberação deste neurotransmissor (Dicks, 2022).

O glutamato (Glu) é o neurotransmissor mais abundante no cérebro, o qual desempenha um papel fundamental no armazenamento de memória (Dicks, 2022). O Glu é sintetizado a partir da glutamina e desempenha um papel essencial como neurotransmissor excitatório (Mhanna et al., 2024). Bactérias como *Cornebacterium glutamicum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Brevibacterium avium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus subtilis* e *Brevibacterium lactofermentum* convertem o L-Glu em D-Glu, sendo este último convertido em ácido gama-aminobutírico (GABA) (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). No SNC, as alterações nos níveis de Glu estão ligadas a distúrbios como depressão, autismo e doença de Alzheimer (Mhanna et al., 2024).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC que regula o humor, reduz a ansiedade e melhora a qualidade do sono (Mhanna et al., 2024). Este é encontrado em várias regiões do cérebro, libertado na fenda sináptica após despolarização dos neurónios pré-sinápticos. Vários estudos relatam que o GABA é produzido pela MI, sobretudo pelos géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, em particular pela espécie *Bacteroides fragili* (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). Este neurotransmissor chega ao SNC por transportadores específicos de GABA expressos na barreira hematoencefálica (BHE). Nas células da glia, o GABA é transformado em glutamina. A glutamina volta para os neurónios, e bactérias como *Akkermasia muciniphila*, *Parabacteroides merdae* e *Parabacteroides distasonis* têm um papel importante na regulação de GABA pois convertem a glutamina em Glu através da enzima glutaminase. A regulação das proporções GABA\glutamato é fundamental, pois esses dois neurotransmissores desempenham um papel essencial no equilíbrio da atividade neuronal (Dicks, 2022). Esse

equilíbrio é essencial para a neuroplasticidade aprendizagem e memória (Mhanna et al., 2024).

Os ácidos biliares secundários como ácido desoxicólico e ácido litocólico são convertidos pelas bactérias intestinais a partir de ácidos biliares primários (Mhanna et al., 2024). Esta biotransformação potencia a sinalização de recetores de GABA e de glutamato (NMDA) (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Esses ácidos ativam o recetor NMDA, que estão na membrana pós-sináptica dos neurónios SNC, permitindo a entrada de iões cálcio (Ca^{2+}) no neurónio, desencadeando cascatas de sinalização que promovem fortalecimento sináptico, aprendizagem e memória (Mhanna et al., 2024). Além disso, os ácidos biliares secundários atuam nos recetor TGR5 e FXR. O TGR5 presente nas células enteroendócrinas intestinais, macrófagos hepáticos e células da microglia e neurónios, este recetor regula a produção de neurotransmissores e modula a resposta imune, enquanto o FXR, presente nos hepatócitos e enterócitos, este recetor influencia o metabolismo dos neurotransmissores de forma indireta e inibe processos inflamatórios (Mhanna et al., 2024). Estudos in vivo demonstraram que a remoção do recetor FXR interferiu na memória e na coordenação motora e ainda na regulação do GABA, Glu e 5-HT (Skonieczna-Zydecka et al., 2020).

Por outro lado, a diminuição da concentração de triptofano e o aumento das concentrações de quinurenina e ácido quinolínico limitam a produção de neurotransmissores importantes, como a 5-HT no cérebro (Skonieczna-Zydecka et al., 2020).

A monoamina 5-HT, onde 90-95% encontra-se no TGI, é responsável por regular o apetite, motilidade intestinal, secreção gastrointestinal, peristaltismo, o humor, cognição e os padrões do sono (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024), sendo sintetizada a partir do triptofano (Dicks, 2022; Gao et al., 2020; Huang & Wu, 2021). Autores afirmam que géneros de bactérias como *Escherichia*, *Hafnia*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* e *Prevotella*, produzem metabolitos do triptofano que ativam a enzima triptofano hidroxilase 1 (Th1) nas células enterocromafinas, e estas produzem 5-HT no TGI (Dicks, 2022; Gao et al., 2020; Mhanna et al., 2024). Estudos em cobaias apresentam evidências em que a síntese de 5-HT é regulada pela MI (Dicks, 2022) e pode influenciar diretamente o cérebro através eixo intestino-cérebro (Mhanna et al., 2024). No SNC, a 5-HT desempenha um papel essencial na modulação da diferenciação e migração neuronal, contribuindo ativamente para o

desenvolvimento saudável do SNC. Além disso, promove o crescimento axónico, apoia o processo de mielinização favorecendo a formação adequada de sinapses (Gao et al., 2020). Um estudo em cobaias revelou que a MI modifica a neuroanatomia do SNC estando associado ao aumento de 5-HT, a ativação dos recetores deste neurotransmissor no SNE está relacionado a neurogênese e neuroprotecção em adultos. Género de bactérias comensais que pertencem a *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Lactobacillus* são capazes de produzir triptamina a partir do triptofano, uma monoamina semelhante à 5-HT. A 5-HT também afeta o sistema imunológico do hospedeiro e comportamento das células gliais no SNC e no SNE, a ativação deste neurotransmissor exhibe propriedades neuroprotetoras (Dicks, 2022).

A histamina está relacionada às funções homeostáticas, regulando processos como o apetite e o comportamento motivacional. Diversas espécies bacterianas, incluindo *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus lactis*, *Oenococcus oeni*, *Pediococcus parvulus*, *Streptococcus thermophilus*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* e *Hafnia alvei*, são capazes de ativar recetores de histamina. No entanto, ainda são necessárias mais investigações científicas para esclarecer se os metabolitos bacterianos podem desempenhar um papel direto na sinalização neuronal ou se são fornecidos em concentrações suficientemente elevadas para exercer influência nos recetores histaminérgicos dos neurónios (Dicks, 2022).

A DA é o principal neurotransmissor catecolaminérgico, e é sintetizado periféricamente e central e tem várias funções em muitos processos fisiológicos como as emoções, a memória, a alimentação, a atenção (Huang & Wu, 2021; Mhanna et al., 2024), a modelação do comportamento, a cognição, a motivação, a aprendizagem e o sono (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). A DA também é produzida por alguns géneros como *Bacillus* e *Serratia* a partir de levodopa (L-DOPA, precursor da DA) no intestino, através ação da enzima DOPA descarboxilase (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). A DA pode ser convertida em noradrenalina e esta ser convertida a adrenalina (Dicks, 2022; Mhanna et al., 2024). As espécies de bactérias como *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *E. coli k12*, *Proteus vulgaris* e *Serratia marcescens*, estão relacionados com a produção de noradrenalina (Dicks, 2022). Estudos em cobaias demonstraram a influência da MI nos níveis desta hormona (Huang & Wu, 2021).

2.2.2 O Eixo Intestino-Cérebro

O conceito de eixo intestino-cérebro surgiu na década de 1980, impulsionado por descobertas sobre a sinalização hormonal do sistema endócrino do TGI em neurónios e células cerebrais, evidenciando a complexidade dessa interação (Chang et al., 2022). Desde então, investigações aprofundadas têm demonstrado que a MI exerce uma influência significativa no SNC através de múltiplas vias de comunicação (Socala et al., 2021).

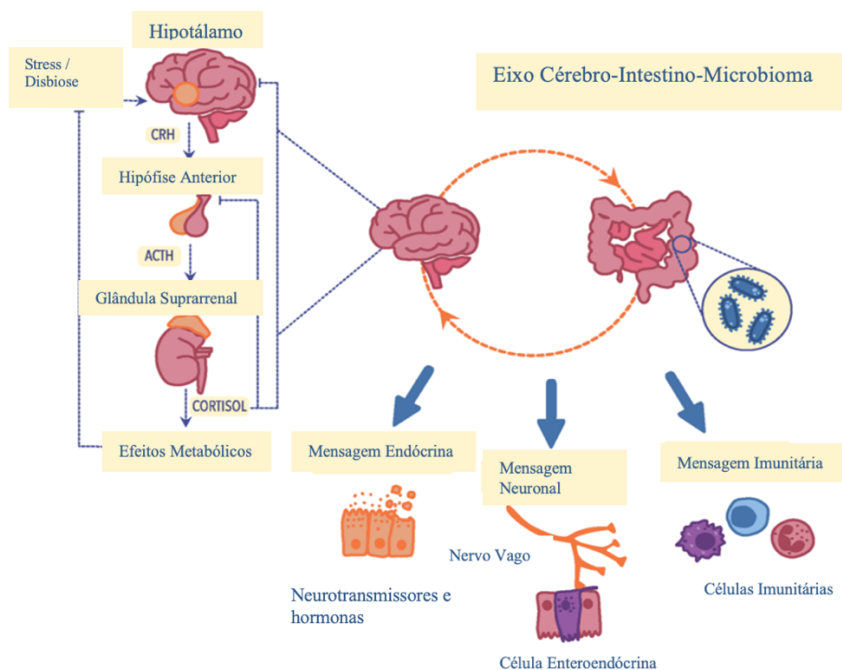
Vários estudos, como já descritos, demonstram que a MI comunica-se com o SNC através de uma rede bidirecional que define o eixo intestino-cérebro, desempenhando um papel fundamental na saúde mental (Chang et al., 2022). Este eixo comunica-se por meio de neurotransmissores como a 5-HT, GABA e DA; citocinas inflamatórias do sistema imunológico; metabólitos microbianos, como os AGCC; e mecanismos de sinalização química endócrina. Além disso, a integridade das barreiras intestinais e cerebrais contribui para esta comunicação, reforçando a ligação funcional entre o intestino e o cérebro. O SNE) é um componente neural que liga diretamente o intestino ao cérebro, também desempenha um papel essencial nesta rede de comunicação (Santos et al., 2024). Além das vias já mencionadas, a ligação entre o TGI e o SNC também envolve o SNE, os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autónomo (SNA) e vias de sinalização que integram respostas neuroimunes e neuroendócrinas. Os estímulos provenientes do TGI são transmitidos até à medula espinhal e ao núcleo do trato solitário, através de nervos aferentes espinhais e do nervo vago. Esses sinais ativam muitas conexões em áreas superiores do cérebro, como o hipotálamo e o sistema límbico. Estruturas como o córtex cingulado, córtex insular, amígdala, núcleo da estria terminal, que fazem parte do sistema límbico, além do hipotálamo, desempenham papéis fundamentais na modulação das respostas autonómicas que afetam diretamente o TGI. As ligações neurais provenientes destas áreas garantem um controlo duplo e contínuo do eixo intestino-cérebro. Além das vias neurais, substâncias sinalizadoras humorais, como hormonas e moléculas inflamatórias, também participam ativamente nesse processo, contribuindo para o equilíbrio e a comunicação funcional entre os dois sistemas. Assim, o eixo intestino-cérebro emerge como uma interface multifuncional, integrando vias neuronais, imunológicas, endócrinas e metabólicas para regular de forma eficaz a interação entre o TGI e o SNC (Socala et al., 2021).

2.2.2.1 Comunicação bidirecional: vias neuronais, endócrinas e imunológicas

A figura 2 ilustra o eixo intestino-cérebro, um sistema de comunicação bidirecional entre o cérebro, o TGI e a MI. Essa conexão ocorre por três vias principais: endócrina, neuronal e imunológica. Quando há stress ou disbiose intestinal, o hipotálamo ativa o eixo HPA, levando à liberação de cortisol pelas glândulas suprarrenais. Essa hormona influencia o metabolismo e pode alterar a MI. Em resposta, o intestino comunica-se com o cérebro por diferentes mecanismos.

A via endócrina envolve a liberação de neurotransmissores e hormonas, como 5-HT e DA, sintetizadas por bactérias intestinais que afetam o comportamento e regulação do humor. A via neuronal, mediada pelo nervo vago, permite que sinais do intestino cheguem ao SNC. Já a via imunológica baseia-se na regulação de células imunes, que controlam a inflamação e podem contribuir para doenças psiquiátricas.

Esse eixo é fundamental para o equilíbrio fisiológico, e alterações nele foram associadas a transtornos psiquiátricos, inflamação e doenças metabólicas. Assim, a interação entre o intestino e o cérebro influencia diretamente a saúde mental (Goralczyk-Binkowska et al., 2022).

Figura 2*Eixo intestino-cérebro: comunicação endócrina, neuronal e imunológica*

Nota. Adaptado de “The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders”, de A. Goralczyk-Binkowska, D. Szmaja-Krygier and E. Kozłowska. 2022 (DOI: 10.3390/ijms231911245). Copyright 2022 dos autores. Abreviaturas: ACTH - Hormona adrenocorticotrófica; CRH - Hormona libertadora de corticotrofina.

2.2.2.1.1 Vias neuronais

As vias neuronais, como visível na figura 2, desempenham um papel central na comunicação direta entre o cérebro e o intestino, principalmente através do SNA e do SNE. Dentro do eixo intestino-cérebro, estas vias apresentam uma resposta rápida e eficiente que inclui o nervo vago e os nervos espinhais, além das redes neuronais do SNE, frequentemente referidas como o “segundo cérebro” pela sua complexidade funcional (Chang et al., 2022).

O SNE, designado de “segundo cérebro”, possui uma rede complexa de neurónios e neurotransmissores, como a 5-HT, a DA e o GABA, que modulam funções gastrointestinais e afetam diretamente o SNC. Essa rede inclui os plexos de Meissner e Auerbach, que regulam funções motoras e sensoriais do TGI. Além disso, os neurotransmissores produzidos por bactérias intestinais, como Ach, DA e 5-HT, podem atravessar a BHE e influenciar processos cognitivos e emocionais (Goralczyk-Binkowska et al., 2022).

O nervo vago, principal via do sistema nervoso parassimpático, conecta diretamente o TGI ao SNC. Ele é responsável por transmitir sinais em ambas as direções, embora cerca de 90% das suas fibras sejam aferentes sensoriais, transportando sinais do intestino para o cérebro, enquanto os 10% restantes transmitem sinais no sentido oposto (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zheng et al., 2023). Este nervo vago desempenha um papel importante na regulação do eixo HPA, controlando a resposta ao stress (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). A estimulação do nervo vago reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias a curto prazo, desempenhando um papel protetor contra a neuroinflamação (Chang et al., 2022; You et al., 2024). Estudos têm demonstrado que a estimulação do nervo vago pode melhorar sintomas de transtornos psiquiátricos, como depressão, e condições neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (You et al., 2024; Zheng et al., 2023). Além disso, intervenções como o uso de probióticos e prebióticos têm mostrado impacto positivo na modulação dessa comunicação (Tavares et al., 2024).

As fibras do nervo vago aferentes possuem terminações específicas que captam sinais mecânicos e químicos no TGI, incluindo neurotransmissores (5-HT, DA, GABA) e metabólitos microbianos (You et al., 2024). Os sinais captados pelo nervo vago são transmitidos para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral. O núcleo do trato solitário atua como um centro de integração, distribuindo informações para regiões envolvidas na regulação do humor, controle do apetite, resposta ao stress e de processos cognitivos (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zheng et al., 2023). Além disso, projeções no núcleo do trato solitário para o sistema límbico em áreas como a amígdala, hipotálamo e córtex pré-frontal, influenciam respostas emocionais e comportamentais, como o humor e a ansiedade (Tavares et al., 2024).

2.2.2.1.2 Vias endócrinas

A via endócrina representa uma via crítica de comunicação bidirecional no eixo intestino-cérebro, mediada principalmente pelo eixo HPA (cf. Figura 2). Este sistema atua como um modulador central das respostas ao stress e mantém a homeostase do organismo através de hormonas que afetam diretamente tanto o SNC como o TGI (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zheng et al., 2023). Em resposta a estímulos de stress ou alterações na MI, o hipotálamo liberta a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), que ativa a hipófise para libertar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH, por

sua vez, estimula as glândulas suprarrenais a produzirem cortisol, conhecido como a hormona do stress (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; You et al., 2024). O cortisol não só prepara o organismo para enfrentar situações de stress, como também exerce efeitos significativos no TGI, influenciando a permeabilidade intestinal, reduzindo a produção de muco protetor e afetando negativamente a diversidade microbiana (Zheng et al., 2023). Níveis elevados e prolongados de cortisol estão associados à disbiose intestinal, caracterizada por uma redução de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e um aumento de bactérias potencialmente patogénicas, como *Escherichia coli* (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). Estas alterações no equilíbrio da microbiota podem intensificar processos inflamatórios e contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal, facilitando a translocação bacteriana e a libertação de metabolitos tóxicos na corrente sanguínea (Tavares et al., 2024). Além disso, a MI exerce influência direta sobre o eixo HPA através da produção de neurotransmissores e hormonas. Bactérias intestinais, como *Escherichia spp* e *Bacillus spp* e leveduras como *Candida spp* e *Saccharomyces spp* sintetizam hormonas e neurotransmissores, como a 5-HT, a DA e a NE (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; You et al., 2024). Estes compostos podem ser absorvidos para a corrente sanguínea e atuar tanto no intestino como no cérebro, afetando diretamente o humor, a cognição e o comportamento (Zheng et al., 2023). Metabolitos produzidos pela microbiota, como os AGCC, modulam a resposta ao stress através da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como já referido anteriormente, além de interferirem diretamente na atividade do eixo HPA (Tavares et al., 2024; Zheng et al., 2023). Por exemplo, o GABA, produzido por bactérias como *Lactobacillus spp.*, atua como um neurotransmissor inibitório no SNC, reduzindo a hiperatividade do eixo HPA e, desta forma, atenua a resposta ao stress (Tavares et al., 2024; Zheng et al., 2023). Estudos recentes sugerem que intervenções que visam restaurar o equilíbrio da MI, como suplementação com probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal (TMF), têm mostrado efeitos positivos na regulação do eixo HPA (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; You et al., 2024). Adicionalmente, a influência da via endócrina no eixo intestino-cérebro estende-se também ao impacto em doenças neurodegenerativas. De facto, perturbações no eixo HPA têm sido associadas ao agravamento de doenças como o Alzheimer e o Parkinson (You et al., 2024; Zheng et al., 2023). Portanto, o eixo HPA desempenha um papel fundamental na modulação endócrina do eixo intestino-cérebro, com efeitos que vão desde a regulação da resposta ao stress até

ao impacto em processos neuroinflamatórios e na saúde mental (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; You et al., 2024; Zheng et al., 2023).

2.2.2.1.3 Vias imunológicas

A importância das vias imunológicas no eixo intestino-cérebro tem um papel fundamental na resposta inflamatória sistêmica e na regulação das funções cerebrais. A MI interage diretamente com o sistema imunológico através de uma complexa rede de sinalização que envolve citocinas, quimiocinas, anticorpos e células imunes como representado na figura 2, modulando respostas inflamatórias e neuroinflamatórias essenciais para a manutenção da homeostase entre o intestino e o cérebro (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zheng et al., 2023). A barreira intestinal funciona como a primeira linha de defesa contra agentes patogênicos. Em condições de equilíbrio, a MI estimula uma resposta imune regulada, promovendo tolerância a antígenos benéficos e neutralizando agentes invasores. No entanto, quando ocorre disbiose intestinal, esta barreira é comprometida, resultando num aumento da permeabilidade intestinal e permitindo a translocação de estruturas bacterianas, como os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias de Gram negativo, para a corrente sanguínea (Tavares et al., 2024; You et al., 2024). Os LPS ativam recetores imunes, como o recetor TLR, presentes nos macrófagos e outras células do sistema imunológico, desencadeando uma resposta inflamatória mediada por citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β e TNF- α (Zheng et al., 2023). Estas citocinas podem atravessar a BHE, levando à ativação das células microgliais no sistema SNC, desencadeando neuroinflamação crónica e contribuindo para doenças como depressão, ansiedade, Alzheimer e Parkinson (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Tavares et al., 2024). O tecido linfóide associado ao intestino desempenha um papel crítico no eixo intestino-cérebro. Este tecido contém uma vasta rede de linfócitos B e T, macrófagos e células dendríticas, que monitorizam constantemente a presença de patógenos e moléculas estranhas (You et al., 2024). Através da produção de imunoglobulina A (IgA), o tecido linfóide associado ao intestino cria uma barreira imunológica protetora que impede a entrada de microrganismos patogênicos na corrente sanguínea (Tavares et al., 2024). As células dendríticas presentes no tecido linfóide capturam e apresentam antígenos bacterianos e apresentam-nos às células T, estimulando uma resposta imune específica e controlada. Além disso, Treg ajudam a manter o equilíbrio entre respostas inflamatórias e anti-inflamatórias, evitando reações excessivas que possam danificar os

tecidos (Zheng et al., 2023). Os AGCC desempenham um papel importante na regulação da resposta imune. Estes metabolitos atuam diretamente sobre células imunes, modulando a produção de citocinas e promovendo a diferenciação de células Tregs (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). O butirato reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e promove a integridade da barreira intestinal, propionato atua na modulação da resposta inflamatória e na diferenciação de células Tregs, já o acetato contribui para a manutenção do equilíbrio inflamatório e afeta diretamente a função das células imunes (You et al., 2024). A sinalização imunológica influencia diretamente a produção de neurotransmissores essenciais no cérebro. Citocinas inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , afetam a síntese de neurotransmissores, incluindo 5-HT e DA, que desempenham papéis centrais na regulação do humor, sono e cognição (Zheng et al., 2023). Intervenções que visam modular as vias imunológicas do eixo intestino-cérebro têm mostrado resultados promissores como os probióticos que melhoram o equilíbrio da MI e reduzem a inflamação sistêmica; os prebióticos parecem também estimular o crescimento de bactérias benéficas produtoras de AGCC que restaura o equilíbrio da microbiota e modula diretamente a resposta imunológica (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; You et al., 2024).

2.2.2.2 Influência da microbiota na permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica

A relação entre a MI e a BHE tem sido cada vez mais explorada, revelando mecanismos complexos através dos quais a composição microbiana pode modular diretamente a integridade dessas barreiras e impactar funções críticas no SNC e no TGI (Kealy et al., 2020; Scalise et al., 2021). A BHE é composta por células endoteliais especializadas, que formam junções de oclusão (*tight junctions*) altamente seletivas. Essas estruturas, compostas por proteínas como claudina, ocludina e ZO-1, desempenham um papel essencial na manutenção da homeostase cerebral ao restringirem o movimento de moléculas entre o sangue e o cérebro (Kealy et al., 2020; Scalise et al., 2021). De forma semelhante, a barreira intestinal também utiliza junções de oclusão para regular o trânsito seletivo de substâncias entre o lúmen intestinal e a corrente sanguínea (Scalise et al., 2021). A integridade dessas barreiras é mantida por proteínas específicas e células de suporte, como pericitos, astrócitos e a matriz extracelular (Scalise et al., 2021). Qualquer alteração na expressão ou organização destas proteínas pode resultar num aumento da

permeabilidade, permitindo a passagem de patógenos e metabólitos prejudiciais (Scalise et al., 2021; Zhao et al., 2022).

A MI regula diretamente a integridade da barreira intestinal através da produção de metabólitos bioativos, como os AGCC (Scalise et al., 2021). Estes metabólitos promovem a expressão de proteínas das junções de oclusão, como a claudina e a ocludina, reforçando a barreira intestinal e prevenindo a entrada de toxinas e agentes patógenos (Scalise et al., 2021). Em estados de disbiose intestinal, observa-se uma redução significativa na produção de AGCC, o que leva à desorganização das junções de oclusão e ao aumento da permeabilidade intestinal. Esta alteração facilita o trânsito de componentes microbianos, como LPS das bactérias de Gram negativo, para a corrente sanguínea, desencadeando respostas inflamatórias sistêmicas (Scalise et al., 2021), que afetam tanto a barreira intestinal quanto a BHE (Scalise et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Estudos realizados em animais livres de microrganismos (*germ-free*) demonstraram que a ausência de MI resulta num aumento da permeabilidade da BHE devido à redução na expressão de proteínas como claudina e ocludina (Kealy et al., 2020; Zhao et al., 2022). Quando estes animais são expostos a uma microbiota saudável, verifica-se uma restauração da expressão destas proteínas e uma consequente redução da permeabilidade da barreira (Kealy et al., 2020). Metabólitos produzidos pela microbiota, como os AGCC, atuam diretamente nos recetores presentes nas células endoteliais da BHE, reforçando a sua integridade estrutural (Zhao et al., 2022). Atuam na modulação das junções de oclusão e reduzem processos inflamatórios que comprometem a integridade da BHE (Scalise et al., 2021). Por outro lado, citocinas pró-inflamatórias induzidas pela disbiose, podem também afetar negativamente a função da BHE, promovendo processos inflamatórios que comprometem as junções de oclusão (Zhao et al., 2022). A disbiose pode induzir um estado pró-inflamatório crónico, afetando diretamente as junções de oclusão tanto na barreira intestinal como na BHE (Zhao et al., 2022).

A comunicação bidirecional entre a MI e o SNC ocorre através de metabólitos, citocinas e neurotransmissores derivados de bactérias intestinais (Scalise et al., 2021). Alterações na permeabilidade BHE e da barreira intestinal têm sido associadas a diversas condições patológicas, demonstrando a interconexão crítica entre essas estruturas e a MI. Na doença de Alzheimer, o aumento da permeabilidade facilita a acumulação de proteínas neurotóxicas, como o peptídeo beta-amiloide, contribuindo para a progressão da neurodegeneração (Scalise et al., 2021; Zhao et al., 2022). De forma semelhante, na

doença de Parkinson, disfunções na barreira permitem a propagação de metabolitos neurotóxicos para o cérebro, agravando os danos neuronais e promovendo neuroinflamação (Zhao et al., 2022). Em transtornos psiquiátricos, como depressão, autismo e esquizofrenia, observa-se uma desregulação das junções de oclusão na BHE, afetando diretamente a proteção e homeostase cerebral. Alterações na expressão de proteínas, como claudina e ocludina, têm sido associadas ao aumento da permeabilidade da BHE, com impacto direto nos processos neurofisiológicos e comportamentais (Kealy et al., 2020). Estas desregulações na barreira podem permitir que metabolitos tóxicos e citocinas pró-inflamatórias alcancem o cérebro, resultando em neuroinflamação e potenciais distúrbios psiquiátricos (Kealy et al., 2020).

Estes exemplos evidenciam a importância de preservar a integridade dessas barreiras para garantir a homeostase e prevenir o desenvolvimento de patologias associadas. A compreensão aprofundada dos mecanismos que regulam a interação entre a MI e estas barreiras pode abrir caminho para novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso de probióticos, prebióticos e moduladores específicos das proteínas das junções celulares (Kealy et al., 2020; Scalise et al., 2021; Zhao et al., 2022).

2.2.2.3 Modulação do sistema nervoso central

O SNC é constituído pelo cérebro e pela medula espinhal e funciona como o principal centro de controlo e integração do organismo. Processa informações sensoriais, coordena respostas motoras e regula funções cognitivas, emocionais e comportamentais. No contexto do eixo intestino-cérebro, o SNC recebe sinais do SNE, do sistema SNA e do eixo HPA, desempenhando um papel essencial na regulação da homeostasia intestinal e na resposta ao stress (Bonaz, 2024; Rusch et al., 2023; Wei et al., 2020).

O SNE, uma rede complexa de neurónios localizada ao longo do TGI. Controla diretamente a motilidade intestinal, a libertação de muco, enzimas digestivas e o fluxo sanguíneo gastrointestinal. O SNE comunica-se com o SNC através do nervo vago (80% das fibras vagais são aferentes, enviando informações do intestino para o cérebro) e do sistema nervoso simpático (Bonaz, 2024; Holland et al., 2021). Além disso, o SNE produz neurotransmissores como a 5-HT (95% produzida no intestino), DA e GABA, que influenciam diretamente o humor, a cognição e o comportamento (Holland et al., 2021; Rusch et al., 2023).

O SNA regula funções involuntárias, como a digestão, o ritmo cardíaco e a respiração. Está dividido em dois componentes principais: o sistema nervoso simpático atua em situações de “luta ou fuga”, reduzindo a motilidade intestinal e aumentando a permeabilidade intestinal (Holland et al., 2021; Wei et al., 2020); e o sistema nervoso parassimpático mediado principalmente pelo nervo vago, que promove a motilidade intestinal adequada, a secreção de enzimas digestivas e a manutenção da barreira intestinal (Bonaz, 2024; Wei et al., 2020). O SNA funciona como mediador entre o SNC e o SNE, ajustando as funções intestinais com base no estado emocional e fisiológico do organismo (Rusch et al., 2023; Wei et al., 2020).

O nervo vago é a principal via neural que conecta o cérebro ao intestino, transportando sinais aferentes e eferentes. Desempenha um papel fundamental na regulação da inflamação intestinal, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , contribuindo para a integridade da barreira intestinal e prevenindo inflamações sistêmicas (Bonaz, 2024; H. Zhang et al., 2023). A atividade do nervo vago também influencia diretamente a produção de neurotransmissores como 5-HT e DA, afetando o comportamento emocional (Rusch et al., 2023; H. Zhang et al., 2023). A estimulação do nervo vago tem demonstrado eficácia no tratamento de sintomas de doenças gastrointestinais e psiquiátricas, devido à sua capacidade de modular tanto a inflamação como o humor (Bonaz, 2024; Wei et al., 2020).

O eixo HPA é ativado em resposta ao stress e desempenha um papel crucial na regulação das funções intestinais e na modulação da resposta inflamatória. Níveis elevados e prolongados de cortisol, hormona libertada pelo eixo HPA, podem afetar negativamente a plasticidade cerebral, aumentar a permeabilidade intestinal e promover inflamações crônicas (Rusch et al., 2023; H. Zhang et al., 2023). A interação entre o eixo HPA e o eixo intestino-cérebro também é influenciada pela MI (Holland et al., 2021; H. Zhang et al., 2023).

A MI desempenha um papel central no eixo intestino-cérebro, atuando como intermediária entre o SNC, SNE e o eixo HPA. Este conjunto de microrganismos produz metabolitos como AGCC e neurotransmissores que influenciam diretamente tanto o SNC como o SNE (Rusch et al., 2023; H. Zhang et al., 2023). Esses metabolitos podem ativar os recetores vagais, enviando sinais para o cérebro e modulando funções emocionais e cognitivas (Bonaz, 2024; Wei et al., 2020). Além disso, alterações na composição da

microbiota podem impactar a função cerebral por meio de vias imunológicas e metabólicas (Holland et al., 2021; H. Zhang et al., 2023).

Portanto, a modulação do SNC no eixo intestino-cérebro envolve uma interação complexa entre sistemas neurais, hormonais, imunológicos e metabólicos. Cada sistema desempenha um papel essencial e interdependente na manutenção da homeostasia e na promoção da saúde mental e digestiva. Compreender essas conexões é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas integradas que visem otimizar a função deste eixo, oferecendo soluções eficazes para distúrbios gastrointestinais e psiquiátricos (Bonaz, 2024; Holland et al., 2021; Rusch et al., 2023; Wei et al., 2020; H. Zhang et al., 2023).

2.2.3 Impacto da Microbiota na Saúde Mental

A ligação entre os metabólitos bacterianos produzidos pela MI e os transtornos mentais tem sido comprovada a partir de novas técnicas, como as análises metagenômicas e metabolômicas (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Muitos estudos confirmaram a existência de alterações específicas na composição da MI durante o curso de transtornos mentais incluindo, depressão, esquizofrenia, transtornos do espectro autista (TEA) e doença de Parkinson, entre outros (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Evidências científicas sugerem que baixos níveis de AGCCs, estavam correlacionados a esses transtornos mentais, assim como a processos inflamatórios e ao stress, fatores envolvidos na fisiopatologia dessas condições (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). O stress está relacionado com patologias como a depressão, esquizofrenia, TEA, enquanto a inflamação desempenha um papel na TEA, depressão, esquizofrenia e doença de Parkinson (Socala et al., 2021). Como já referido anteriormente, a microbiota modula o eixo intestino-cérebro a alteração neste eixo pode influenciar diretamente o humor, o comportamento e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (Santos et al., 2024).

2.2.3.1 Depressão e ansiedade

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns no século XXI (Chang et al., 2022; Goralczyk-Binkowska et al., 2022). Em 2019, cerca de 280 milhões de pessoas foram afetadas pela depressão, incluindo 23 milhões de crianças e adolescentes. Além disso, aproximadamente 301 milhões de indivíduos sofriam de transtornos de ansiedade,

dos quais 58 milhões eram crianças e adolescentes (OMS, 2022). Esta doença é caracterizada por um sentimento prolongado de apatia e tristeza com duração superior a duas semanas, resultando de fatores sociais, psicológicos e biológicos (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). Está frequentemente associada a anomalias estruturais e funcionais no cérebro, particularmente no hipocampo e no córtex pré-frontal. Além disso, a disfunção do eixo HPA é comum em pacientes deprimidos e em modelos animais com esta doença (Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). O stress é considerado um fator desencadeador da depressão (Socala et al., 2021). Estudos com ratos sem microrganismos (*germ-free*) apresentam uma resposta hiperativa do eixo HPA (Zhu et al., 2020). Níveis elevados de cortisol salivar estão correlacionados com a depressão, especialmente em rapazes com sintomas depressivos graves (Zhu et al., 2020). Além disso, dois terços dos doentes com depressão também sofrem de ansiedade (Socala et al., 2021). A depressão está associada à sinalização do nervo vago, que regula processos inflamatórios e modula moléculas neuroativas. A conexão entre a MI, o nervo vago e o cérebro desempenham um papel crucial na regulação de comportamentos depressivos e da resposta inflamatória (Chang et al., 2022).

Estudos demonstraram que o transplante de microbiota fecal (FMT) de ratos não stressados para animais expostos a stress crónico reduziu sintomas de ansiedade e depressão. Por outro lado, o FMT de indivíduos deprimidos para ratos resultou em mudanças comportamentais e fisiológicas, como o aumento da ansiedade e alterações no metabolismo do triptofano. Esses resultados reforçam a evidência de que o FMT e o eixo intestino-cérebro estão diretamente relacionados ao aumento ou diminuição dos sintomas depressivos e ansiosos (Socala et al., 2021). Modelos animais demonstraram que o FMT de indivíduos deprimidos para ratos saudáveis induziu comportamentos depressivos. A recolonização com microbiota complexa restaurou as características da microglia e regulou a homeostase intestinal através dos AGCC (Santos et al., 2024). Além disso, géneros de bactérias, como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, desempenham um papel importante na atividade Th17/Treg, essencial para a resposta inflamatória. No metabolismo do triptofano, a sua regulação adequada pode reduzir inflamações sistêmicas, favorecendo a produção de 5-HT e melhorar os sintomas de ansiedade e depressão (Chang et al., 2022). Estudos revelaram que a disbiose pode aumentar a permeabilidade intestinal e desencadear uma resposta inflamatória sistêmica, que está ligada ao desenvolvimento de ansiedade e depressão (Goralczyk-Binkowska et

al., 2022; Santos et al., 2024). A microbiota pode modular a produção de cortisol, a principal hormona do stress, afetando diretamente a resposta emocional do indivíduo e contribuindo para sintomas de ansiedade e depressão. Por outro lado, uma microbiota equilibrada pode reduzir a inflamação e favorecer a regulação emocional, promovendo o bem-estar mental (Santos et al., 2024).

O ácido isovalérico (ácido gordo de cadeia curta ramificada), derivado da MI, pode atravessar a BHE e interferir na libertação de neurotransmissores, contribuindo de forma indireta para sintomas depressivos (Zhu et al., 2020). A ausência de uma MI normal pode afetar profundamente os níveis de neurotransmissores no cérebro, 5-HT, DA e GABA no hipocampo. Estas alterações neuroquímicas não são facilmente revertidas, mesmo após a restauração da MI numa fase tardia da vida (Socala et al., 2021). Estudos com ratos *germ-free* demonstram níveis aumentados de 5-HT e atividade motora, mas menos ansiedade, sugerindo um impacto direto da MI nos níveis de neurotransmissores (Zhu et al., 2020).

Indivíduos com depressão apresentam menor diversidade microbiana e um desequilíbrio no MI (Santos et al., 2024). A microbiota alterada pode incluir géneros como *Blautia*., *Ruminococcus*. e *Oscillibacter*., identificados como importantes biomarcadores da depressão (Chang et al., 2022), assim como géneros *Alistipes* e *Campylobacter* que se encontram numa maior concentração em indivíduos com depressão. Por outro lado, há uma diminuição de géneros como *Bacteroides*, que também produzem GABA e desempenham um papel crucial na regulação do humor (Goralczyk-Binkowska et al., 2022), *Alistipes* sp. contribuem para a inflamação intestinal e neuroinflamação, além de desviar o metabolismo do triptofano para a produção de compostos neurotóxicos como 3-hidroxiquinurenina e quinurenina e reduzindo os níveis 5-HT. Os LPS da *Campylobacter* são potentes indutores de neuroinflamação contribuindo para disfunção neuronal e danos ao SNC (Skonieczna-Zydecka et al., 2020). Outros estudos também mostraram alterações no metabolismo do triptofano, com concentrações aumentadas de 3-hidroxiquinurenina e quinurenina. Estes compostos estão associados ao stress e à inflamação, desviando o triptofano da produção de 5-HT e contribuindo para depressão e ansiedade. Além disso, há uma redução de ácido quinurénico, que é um metabolito neuroprotetor e atua como antagonista dos recetores NMDA, contribuindo para a disfunção neuronal (Skonieczna-Zydecka et al., 2020).

2.2.3.2 Autismo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento caracterizado por défices na interação social, comprometimento na comunicação verbal e não verbal (Socala et al., 2021), dificuldade de comunicação e construção de relacionamentos, bem como respostas de hipo e hipersensibilidade a sinais sensoriais e ambientais (Goralczyk-Binkowska et al., 2022) e padrões restritos, repetitivos e padronizados de comportamento e interesses (Socala et al., 2021).

Embora nenhum estudo comprove totalmente as causas desse transtorno, algumas pesquisas indicam que ele pode estar relacionado a fatores genéticos, problemas no TGI, inflamação e outros fatores externos, como exposição pré e pós-natal, stress, microbiota MI e dieta (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). O uso de antibióticos durante a gravidez, parto por cesariana e a exposição prolongada de crianças a antibióticos ou fórmulas artificiais está associado a alterações na microbiota, que podem influenciar o risco de desenvolvimento do TEA (Socala et al., 2021). Alterações na permeabilidade intestinal, inflamação da mucosa e redução da síntese de AGCC foram identificadas em pacientes com TEA, resultando em respostas inflamatórias crônicas e disfunção neurocomportamental (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020).

Vários estudos demonstraram o papel da MI nos sintomas do TEA (Generoso et al., 2021). Sintomas gastrointestinais, como diarreia, obstipação e dor abdominal, são comuns em crianças com TEA e muitas vezes estão associados a sintomas neurocomportamentais exacerbados nessas crianças (Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). Cerca de 70% a 80% das crianças com TEA apresentam esses sintomas (Generoso et al., 2021). Num grupo de 40 crianças com TEA, 82,5% apresentaram sintomas gastrointestinais e alterações nos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Além disso, outros filos como Fusobacterium e Verrucomicrobia foram observados em pacientes diagnosticados com TEA (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zhu et al., 2020).

Géneros como *Desulfovibrio*, *Bacteroides* e *Clostridium* estão em maior proporção em crianças com TEA em comparação com crianças saudáveis (Zhu et al., 2020). Em contraste, géneros anti-inflamatórias e produtoras de AGCC, como *Faecalibacterium*, apresentam redução nesses pacientes (Zhu et al., 2020). Frequentemente, essas crianças

apresentam redução na diversidade bacteriana, com mudanças de microrganismos benéficos para bactérias produtoras de neurotoxinas e resistentes a antibióticos (Socala et al., 2021). A microbiota dessas crianças, em comparação com crianças saudáveis, difere em relação às espécies bacterianas e aos metabolitos produzidos, incluindo AGCC e indol, que é derivado do triptofano e precursores 5-HT (Generoso et al., 2021; Goralczyk-Binkowska et al., 2022).

Foi observada uma redução significativa de bactérias do género como *Bifidobacterium* que desempenham papéis importantes na digestão de carboidratos e na saúde intestinal. A diminuição deste género pode impactar o neuro desenvolvimento e contribuir para os sintomas do TEA. Por outro lado, foi relatado um aumento de bactérias potencialmente prejudiciais, que pertencem ao filo *Firmicutes* como o género *Ruminococcus* e *Clostridium spp.*, que estão associadas à produção de toxinas neuroativas e à inflamação intestinal, além de alterarem o funcionamento do eixo intestino-cérebro (Socala et al., 2021). Um estudo identificou a bactéria *Clostridium perfringens* e as suas toxinas no intestino de crianças com TEA, associando essas toxinas a doenças no TGI (Generoso et al., 2021).

Alguns estudos referem que a suplementação com probióticos e o FMT com bactérias específicas demonstram resultados positivos na redução de sintomas gastrointestinais e nos comportamentos relacionados ao TEA (Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021).

2.2.3.3 Esquizofrenia e transtorno bipolar

Em 2019, cerca de 40 milhões de pessoas foram diagnosticadas com transtorno bipolar. A esquizofrenia afeta aproximadamente 24 milhões de indivíduos, o que equivale a 1 em cada 300 pessoas no mundo. Além disso, pessoas com essa condição vivem, em média, 10 a 20 anos menos do que a população geral (OMS, 2022). A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crónico caracterizado por sintomas como delírios e alucinações, apatia e isolamento social, e sintomas cognitivos, como perda na memória e na dificuldade na tomada de decisões (Goralczyk-Binkowska et al., 2022). Já o transtorno bipolar é marcado por episódios alternados entre estados de euforia intensa e períodos de depressão, afetando funções emocionais, cognitivas e comportamentais (Chang et al., 2022). Ambas as doenças têm relação com disfunção imunológica, stress crónico e neura inflamação (Chang et al., 2022; Goralczyk-Binkowska et al., 2022).

A disbiose intestinal pode desencadear uma resposta imunológica desregulada, aumentando a produção de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que atravessam a BHE e contribuem para a neuroinflamação (Generoso et al., 2021; Goralczyk-Binkowska et al., 2022). Pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, frequentemente apresentam níveis elevados dessas citocinas (Zhu et al., 2020). Além disso, também apresentam permeabilidade intestinal aumentada facilita a translocação bacteriana e metabólitos microbianos, como lipopolissacarídeos (LPS), que ativam o sistema imunológico e afetam o SNC (Santos et al., 2024).

Metabólitos microbianos, como os AGCC acetato, propionato e butirato, desempenham papéis importantes na homeostase neuroimune (Generoso et al., 2021). Reduções nos níveis desses AGCC foram observadas em doentes com transtornos psiquiátricos (Socala et al., 2021). Além disso, a microbiota influencia diretamente a produção de neurotransmissores como 5-HT, DA, GABA e glutamato (Chang et al., 2022). Níveis reduzidos de 5-HT e GABA têm sido associados a sintomas depressivos e ansiosos comuns no transtorno bipolar (Socala et al., 2021). A composição microbiana também apresenta alterações, com menor diversidade observada em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar (Goralczyk-Binkowska et al., 2022).

Em doentes com esquizofrenia, observa-se um aumento de bactérias patogénicas do género *Clostridium*, as quais produzem toxinas e podem contribuir para a neuroinflamação. Estas bactérias podem ainda impactar negativamente o metabolismo do triptofano, reduzindo a disponibilidade de 5-HT e levando a desequilíbrios neuroquímicos. Além disso, há uma redução de espécies benéficas do género *Bifidobacterium* nestes doentes. Como já foi referido, este género é conhecido pelo seu papel na produção de neurotransmissores, como o GABA, que tem efeito inibitório no cérebro. O género *Faecalibacterium* contribui para a redução da inflamação e equilíbrio do SNC (Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021). No transtorno bipolar, há também um aumento de bactérias dos géneros *Eggerthella*, *Enterococcus* e *Escherichia/Shigella*. O crescimento desregulado destes géneros de bactérias pode causar inflamação e stress oxidativo, causando danos às células neuronais no sistema nervoso e contribuindo para transtornos como depressão, bipolaridade e esquizofrenia (Santos et al., 2024; Zhu et al., 2020).

Estudos em modelos animais mostraram que probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, reduziram comportamentos ansiosos e melhoraram a função cognitiva.

(Socala et al., 2021). Assim, o impacto da MI na esquizofrenia e no transtorno bipolar envolve múltiplos mecanismos, incluindo respostas imunológicas, alterações na barreira intestinal, produção de metabolitos e neurotransmissores, e alterações na composição microbiana (Goralczyk-Binkowska et al., 2022; Zhu et al., 2020). As evidências reforçam a importância de intervenções voltadas para a regulação do equilíbrio da MI, como o uso de probióticos e TMF, no tratamento dessas condições psiquiátricas (Santos et al., 2024; Socala et al., 2021).

2.2.3.4 Alterações cognitivas e neurodegenerativas

A relação entre a MI e a saúde mental tem sido cada vez mais reconhecida no contexto das alterações cognitivas e neurodegenerativas. O eixo funciona como uma rede complexa de comunicação bidirecional, mediada por vias neurais, imunológicas, endócrinas e metabólicas, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção das funções cognitivas, bem como na prevenção de doenças neurodegenerativas (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024; Mulder et al., 2024).

Estudos sugerem que a composição da MI afeta diretamente processos como e plasticidade sináptica, neurogênese, mielinização e resposta inflamatória no SNC (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). A disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na diversidade e na abundância das bactérias intestinais, está associada ao desenvolvimento de distúrbios cognitivos, emocionais e neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer, Parkinson e declínios cognitivos relacionados à idade (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024; Vogel et al., 2020).

Durante o desenvolvimento cerebral infantil, a microbiota desempenha um papel essencial na formação de redes neurais e na regulação de neurotransmissores cruciais, como a 5-HT, DA e GABA (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Fatores como parto por cesariana, uso de antibióticos, dieta restrita, stress materno e amamentação reduzida têm sido referidos como elementos que afetam a colonização microbiana no intestino, comprometendo o neurodesenvolvimento e predispondo o indivíduo a alterações cognitivas e emocionais ao longo da vida (Vogel et al., 2020).

Em relação às alterações cognitivas, as evidências sugerem que a microbiota pode modular diretamente processos neuroquímicos essenciais para a memória e aprendizagem. Em modelos animais, foi observado que ratos livres de germes,

apresentam um comprometimento na neurogênese hipocampal, alteração na plasticidade sináptica e défices na consolidação da memória (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Além disso, foi identificado que a administração de probióticos e a restauração de uma microbiota equilibrada melhoram o desempenho cognitivo e reduzem os sintomas associados ao stress (Vogel et al., 2020).

A neuroinflamação crónica, frequentemente associada à disbiose intestinal, tem sido apontada como um mecanismo central nas doenças neurodegenerativas (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Metabólitos bacterianos, como os LPS, podem atravessar a BHE e ativar células microgлияis no cérebro, desencadeando processos inflamatórios que afetam a degeneração neuronal (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024).

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por acumulação de placas β -amiloides extracelulares, neurofibrilas tau hiperfosforiladas, neuroinflamação e disfunção sináptica, resultando em perda cognitiva progressiva e declínio funcional (Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021). Níveis elevados de LPS foram encontrados no cérebro dos pacientes, indicando uma ligação direta entre a disbiose intestinal e acumulação de placas β -amiloides e neurofibrilas hiperfosforiladas, estando associados a distúrbios neurodegenerativos. Eles desempenham papéis centrais na disfunção neuronal, perda sináptica e morte celular no cérebro (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Além disso, algumas espécies de bactérias como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella pneumonia* e *Staphylococcus aureus* produzem proteínas amiloides extracelulares que podem acelerar a formação de placas β -amiloides, contribuindo para a neurodegeneração (Zhu et al., 2020).

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa crónica que envolve uma degeneração progressiva de neurónios dopaminérgicos na substância negra do cérebro. Evidências crescentes sugerem que o eixo intestino-cérebro está relacionado com esta doença, influenciando diretamente processos neuroinflamatórios, agregação de proteínas como a α -sinucleína e alterações na permeabilidade intestinal (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). Estudos sugerem que a microbiota pode influenciar a agregação da proteína α -sinucleína, falha no processo de falha de dobramento correto da proteína, provocando agregados tóxicos que se acumulam nos neurónios dopaminérgicos contribuindo para a sua morte e para o surgimento de sintomas motores e não motores específicos da doença (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024; Vogel et al., 2020). Além disso, sintomas gastrointestinais, como obstipação crónica,

frequentemente precedem os sintomas motores, sugerindo que a disbiose intestinal pode ser um marcador precoce dessa patologia, onde a MI desempenha um papel central na regulação da motilidade intestinal por meio da produção de neurotransmissores, e os AGCC na manutenção da barreira intestinal (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). O aumento de certas espécies de bactérias como *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Ralstonia spp*, *Oscillospira* e *Bacteroides* e diminuição de *Blautia spp.*, *Coprococo spp* e *Roseburia spp.* parecem estar relacionadas com a doença de Parkinson (Zhu et al., 2020).

Além de Alzheimer e Parkinson, outras doenças neurodegenerativas, como Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica, também apresentam ligação direta com a disbiose intestinal. A alteração na microbiota pode afetar a integridade da barreira BHE, modular processos inflamatórios no SNC e influenciar diretamente a progressão dessas doenças (Zhu et al., 2020).

No contexto das alterações cognitivas associadas ao stress, estudos indicam que crianças expostas a situações adversas nos primeiros anos de vida apresentam alterações significativas na composição da MI (Vogel et al., 2020). Esse desequilíbrio está frequentemente relacionado com défices cognitivos, menor capacidade de aprendizagem e maior predisposição a transtornos emocionais ao longo da vida (Vogel et al., 2020). A administração de probióticos durante esses períodos críticos pode representar uma intervenção viável para mitigar esses impactos negativos, conforme demonstrado em estudos pré-clínicos e clínicos (Vogel et al., 2020).

Além disso, as evidências científicas sugerem que a diversidade microbiana desempenha um papel crucial na regulação do eixo HPA, que controla a resposta ao stress (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). A disbiose pode levar à hiperatividade desse eixo, resultando em níveis elevados de cortisol, que afetam a memória, a atenção e outras funções cognitivas (Vogel et al., 2020).

Em sùmula, a MI desempenha um papel fundamental na saúde mental, afetando diretamente o desenvolvimento cognitivo e contribuindo para a patogênese de doenças neurodegenerativas. Através do eixo intestino-cérebro, os microrganismos intestinais influenciam os neurotransmissores, a neuroinflamação e integridade da BHE (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024; Mulder et al., 2024).

2.2.4 Fatores que Influenciam a Microbiota e a Saúde Mental

A conexão entre dieta, hábitos alimentares, MI e saúde mental tem sido cada vez mais explorada, revelando uma inter-relação complexa que influencia tanto o bem-estar físico quanto emocional. Estudos recentes destacam como diferentes tipos de dieta, alimentos específicos e padrões alimentares afetam a composição da MI e, por consequência, a saúde mental (Berding et al., 2021; Bremner et al., 2020; Cook et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021).

2.2.4.1 Dieta e hábitos alimentares

A dieta mediterrânea é amplamente reconhecida pelos seus benefícios para a saúde, especialmente na modulação positiva da MI e na redução de processos inflamatórios que impactam diretamente a saúde mental (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Esta dieta é caracterizada por alto consumo de frutas, vegetais, legumes, cereais integrais, frutos secos, azeite e peixe rico em ômega-3; consumo moderado de laticínios e carnes brancas; e baixo consumo de carnes vermelhas e alimentos ultraprocessados (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Conforme apresentado na tabela 2, a dieta mediterrânea promove o crescimento de espécies bacterianas benéficas específicas, tais como: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia homini*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Prevotella copri* (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Estas bactérias são produtoras de AGCC como butirato, acetato e propionato, que possuem propriedades anti-inflamatórias, protegem a barreira intestinal e regulam o eixo intestino-cérebro (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). A dieta mediterrânea reduz significativamente os níveis de inflamação no organismo através da regulação do sistema imunológico mediado pela microbiota. A produção de AGCC, aliada ao aumento de bactérias anti-inflamatórias, reduz biomarcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α , como se pode visualizar na tabela 2. Esta redução na inflamação está diretamente associada a uma menor prevalência de depressão, ansiedade e outros transtornos do humor (Cook et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021).

Tabela 2

Comparação entre a dieta mediterrânea e a ocidental

	DIETA MEDITERRÂNEA	DIETA OCIDENTAL
Diversidade microbiota	↑ diversidade	↓ diversidade
Espécies de bactérias	↑ espécies benéficas: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>	↓ espécies benéficas, ↑ das patogénicas: <i>Bilophila wadsworthia</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Alistipes putredinis</i>
Inflamação	↓ biomarcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α	↑ inflamação crónica
Neurotransmissores	↑ produção de AGCC e neurotransmissores (5-HT e DA)	↓ produção de AGCC e neurotransmissores (5-HT e DA)
Impacto na saúde mental	↓ risco de depressão e ansiedade	↑ risco de depressão e transtornos psicológicos

Nota: Abreviaturas: AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta; DA – Dopamina; 5-HT – Serotonina; IL-6 – Interleucina-6; TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa.

Além disso, a produção de 5-HT e outros neurotransmissores relacionados com o bem-estar é amplificada pela ação positiva de uma microbiota equilibrada (Berding et al., 2021).

A dieta ocidental tem sido fortemente associada a impactos negativos na MI e, consequentemente, na saúde mental (Cook et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021). Esta dieta é caracterizada por um elevado consumo de gorduras saturadas, açúcares refinados, alimentos ultraprocessados, excesso de sal e baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais. Esse padrão alimentar é amplamente adotado em países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e Austrália (Bremner et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021). A tabela 2 evidencia que a dieta ocidental leva a uma redução na diversidade da MI, afetando negativamente espécies bacterianas benéficas, tais como: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Bifidobacterium longum*, *Akkermansia muciniphila* (Bremner et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021). Paralelamente, há um aumento de espécies bacterianas potencialmente patogénicas, como: *Bilophila wadsworthia*, *Escherichia coli*, *Alistipes putredinis* (Garcia-Montero et al., 2021). Estas alterações promovem disbiose, que afeta diretamente a produção de AGCC e aumenta os níveis de LPS,

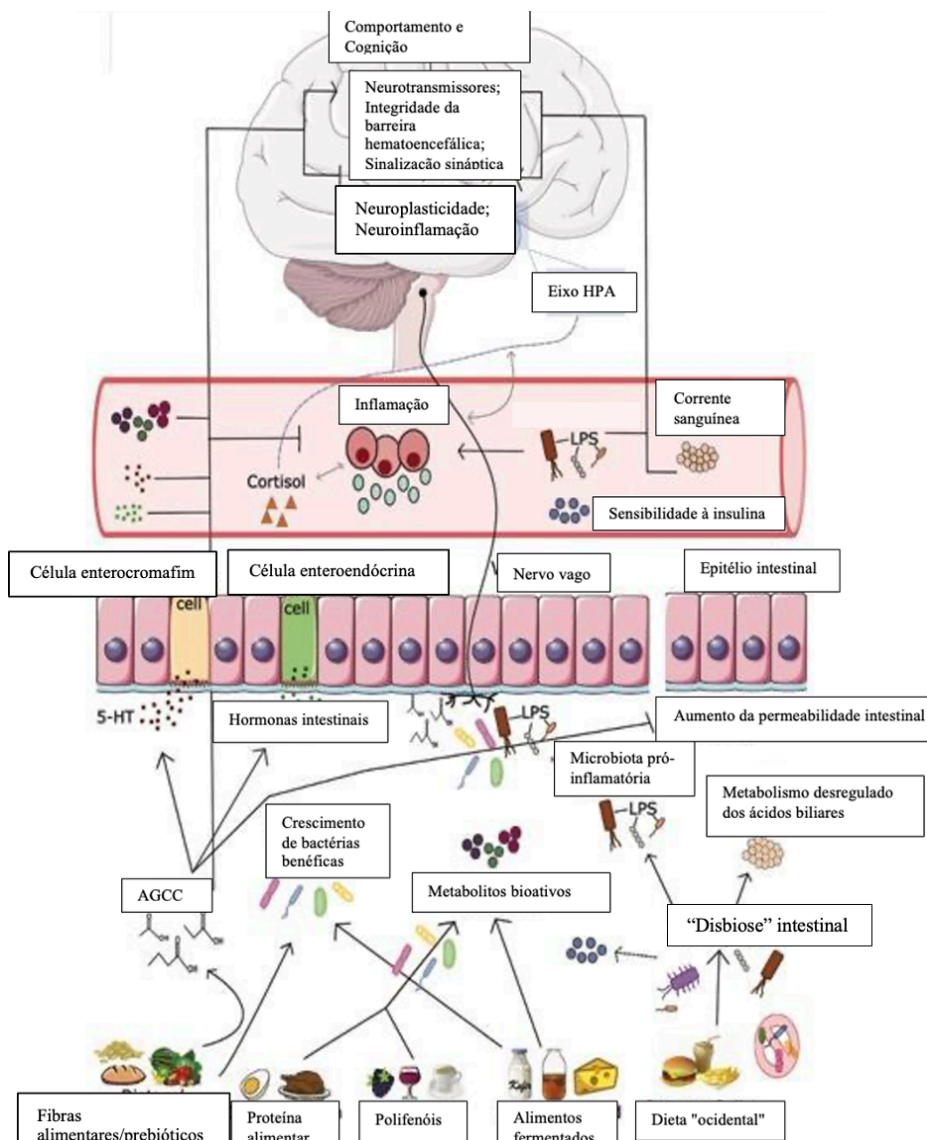
substâncias que estimulam processos inflamatórios no organismo e estão presentes na membrana externa dessas bactérias gram-negativas (Garcia-Montero et al., 2021). O aumento da permeabilidade intestinal, causado pela disbiose, permite que endotoxinas bacterianas, os LPS, entrem na corrente sanguínea, ativando o sistema imunológico e promovendo uma resposta inflamatória crônica como indicado na tabela 2 (Cook et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021). Este estado inflamatório está associado a maior risco de depressão e ansiedade, comprometimento da função cognitiva e redução da neuroplasticidade cerebral (Bremner et al., 2020). Além disso, também é possível ver na tabela 2 que a dieta ocidental afeta negativamente a produção de neurotransmissores essenciais para a regulação do humor, como 5-HT e DA, devido à alteração do metabolismo do triptofano por estas espécies de bactérias (Bremner et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021). A interligação entre dieta, MI, inflamação sistêmica e saúde mental tem sido amplamente investigada, revelando um sistema complexo de comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino.

A figura 3 representa como diferentes componentes dietéticos, como fibras alimentares prebióticas, proteínas, polifenóis, alimentos fermentados e a dieta ocidental, influenciam a composição e o metabolismo da MI.

Estes componentes modulam a produção de metabolitos bioativos, promovem ou inibem o crescimento de bactérias benéficas e pró-inflamatórias e impactam a integridade da barreira intestinal. Como consequência, afetam processos inflamatórios, a produção de neurotransmissores, a regulação do eixo HPA e a sinalização neuronal via nervo vago, exercendo influência direta sobre transtornos psicológicos, como depressão e ansiedade (Berding et al., 2021; Bremner et al., 2020; Garcia-Montero et al., 2021).

Figura 3

Influência da dieta no mecanismo de comunicação intestino-cérebro



Nota. Adaptado de “Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health”, de K. Berding, K. Vlckova, W. Marx, H. Schellekens, C. Stanton, G. Clarke, et al.. 2021. (DOI: 10.1093/advances/nmaa181). Copyright 2021 dos autores.

As fibras probióticas, presentes em alimentos como cereais integrais, frutas e vegetais, desempenham um papel fundamental na manutenção de uma MI saudável. Durante a sua fermentação no intestino grosso por bactérias benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.* e *Bifidobacterium spp.*, produzem AGCC que ativam as células enterocromafins no intestino, promovendo a liberação de 5-HT. Por outro lado, os AGCC estimulam as células enteroendócrinas através da ativação de receptores específicos receptores acoplados à proteína G que promove a liberação de hormonas intestinais como GLP-1 (Peptídeo Similar ao Glucagon-1) que regula a sensibilidade à

insulina e metabolismo da glicose (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Estes metabolitos têm propriedades anti-inflamatórias, promovem o crescimento de bactérias benéficas e reduzem a colonização de bactérias pró-inflamatórias, promovem a integridade da barreira intestinal e influenciam positivamente o eixo MIC. O butirato, em particular, tem sido associado à neuroproteção e à produção de 5-HT, uma vez que estimula a enzima triptofano hidroxilase-1 (TPH1), aumentando a conversão do triptofano em 5-HT, um neurotransmissor essencial para a regulação do humor (Berding et al., 2021). A ingestão regular de fibras está correlacionada com níveis mais baixos de inflamação sistêmica e com uma menor prevalência de sintomas de depressão e ansiedade (Bremner et al., 2020). No autismo, estudos sugerem que a suplementação com fibras pode ajudar a reduzir a inflamação gastrointestinal, melhorar a produção de AGCC e otimizar a comunicação entre o eixo intestino-cérebro, resultando em melhorias no comportamento social e redução de sintomas gastrointestinais (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Na esquizofrenia, a ingestão inadequada de fibras pode agravar a permeabilidade intestinal, facilitando a translocação de LPS para a corrente sanguínea, um mecanismo associado ao aumento da inflamação neurogênica e ao agravamento dos sintomas psicóticos (Garcia-Montero et al., 2021). No transtorno bipolar, as fibras ajudam a regular a produção de AGCC, essenciais para equilibrar a resposta inflamatória e otimizar a síntese de neurotransmissores relacionados com a estabilidade emocional como a 5-HT, DA e GABA (Bremner et al., 2020).

As proteínas, especialmente as de origem vegetal, têm um impacto significativo na microbiota. Favorecem o crescimento de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, enquanto o consumo excessivo de proteínas de origem animal pode estimular bactérias pró-inflamatórias, como *Alistipes spp.* e *Bilophila wadsworthi* (Garcia-Montero et al., 2021). Durante o metabolismo das proteínas, ocorre a produção de triptofano, um aminoácido essencial que serve de precursor para a 5-HT, neurotransmissor essencial para a regulação do humor e do sono (Bremner et al., 2020). Desequilíbrios no metabolismo do triptofano, frequentemente associados à disbiose intestinal, têm sido implicados no desenvolvimento de transtornos psicológicos, como depressão e ansiedade. No autismo, o metabolismo inadequado do triptofano pode afetar a produção de 5-HT, agravando comportamentos repetitivos e dificuldades de interação social (Berding et al., 2021). Na esquizofrenia, os níveis reduzidos de 5-HT, devido à má absorção do triptofano, estão diretamente associados ao agravamento dos sintomas

negativos e ao comprometimento das funções cognitivas (Garcia-Montero et al., 2021). No transtorno bipolar, a regulação do triptofano é crítica para estabilizar o humor e prevenir episódios depressivos (Bremner et al., 2020).

Os polifenóis, compostos bioativos encontrados no chá verde, frutas vermelhas e cacau, apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Eles modulam positivamente a MI, promovendo o crescimento de bactérias benéficas como *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* e inibindo bactérias patogênicas (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Os metabolitos secundários dos polifenóis (flavonóis, ácidos fenólicos, urolitinas) são degradados pelas bactérias benéficas no intestino. Metabolitos secundários dos polifenóis atuam na regulação das vias inflamatórias do NF- κ B e das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK), que consistem num conjunto de proteínas que quando ativadas em excesso contribuem para neuroinflamação, stress oxidativo e degeneração neuronal. Os polifenóis inibem as vias de sinalização do NF- κ B e das MAPK, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6) e a inflamação, promovendo neuroprotecção, reparação celular e plasticidade neuronal (Garcia-Montero et al., 2021). Os AGCC são produzidos pela fermentação de fibras e os polifenóis por bactérias benéficas, melhorando a integridade da barreira intestinal reduzindo a translocação de LPS para a corrente sanguínea, prevenindo inflamação crónica e a produção de GABA e 5-HT, protegendo contra a depressão e ansiedade (Bremner et al., 2020). No autismo, os polifenóis têm mostrado melhorar a neuroinflamação e otimizar a comunicação neuronal (Berding et al., 2021). Na esquizofrenia, estes compostos ajudam a reduzir citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que estão associadas ao agravamento dos sintomas (Garcia-Montero et al., 2021). No transtorno bipolar, o efeito antioxidante dos polifenóis pode ser benéfico na estabilização do humor (Bremner et al., 2020).

Os alimentos fermentados, como iogurte, kefir e kimchi, são fontes naturais de probióticos. Eles contribuem para o desenvolvimento da MI com bactérias benéficas (Berding et al., 2021; Garcia-Montero et al., 2021). Essas bactérias aumentam a produção de AGCC, reduzem a inflamação sistémica e estimulam a produção de 5-HT. Estudos demonstram que o consumo regular de alimentos fermentados está associado a níveis mais baixos de ansiedade, melhoria do humor e redução de sintomas depressivos. (Bremner et al., 2020).

Os açúcares refinados, frequentemente consumidos em excesso na dieta ocidental, têm impactos negativos na MI. Esta dieta está associada a um desequilíbrio da MI, favorecendo o crescimento de bactérias pró-inflamatórias, como *Alistipes spp.*, *Bilophila wadsworthia* e *Escherichia coli* (Garcia-Montero et al., 2021). O consumo excessivo de açúcar promove a inflamação sistêmica, aumenta a permeabilidade intestinal e permite que endotoxinas bacterianas entrem na corrente sanguínea, estimulando o sistema imunológico e desencadeando processos inflamatórios crônicos (Bremner et al., 2020). Além disso, essa dieta rica em açúcares, gorduras saturadas e pobre em fibras leva a desregulação do metabolismo dos ácidos biliares, alterando a microbiota e comprometendo a digestão e absorção de nutrientes. Esse desequilíbrio favorece o crescimento de bactérias pró-inflamatórias, promovendo disbiose intestinal e aumento da permeabilidade intestinal. A acumulação de LPS e metabolitos pró-inflamatórios na corrente sanguínea reduz a sensibilidade à insulina, elevando o risco de distúrbios metabólicos e inflamação sistêmica.

Esses processos estão diretamente associados ao desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão e ansiedade e distúrbios neurodegenerativos como Alzheimer e Parkinson., devido ao impacto na neuroinflamação que desregula a produção de neurotransmissores (como 5-HT e GABA) na comunicação do eixo intestino-cérebro (Bremner et al., 2020).

Os ácidos gordos ômega-3, especialmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), encontrados em peixes como o salmão, sardinha e atum, são reconhecidos pelas suas propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Berding et al., 2021). Estes ácidos gordos modulam positivamente a MI, estimulando o crescimento de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.*, e reduzem mediadores inflamatórios, como IL-6 e TNF- α (Garcia-Montero et al., 2021). Além disso, os ômega-3 são essenciais para a integridade das membranas neuronais, desempenhando um papel importante na plasticidade sináptica e na regulação emocional. Estudos sugerem que a suplementação com ômega-3 pode reduzir significativamente os sintomas de depressão e ansiedade, bem como melhorar a função cognitiva. Os estudos demonstram que os ômega-3 têm reduzido alguns sintomas associados ao autismo, estabiliza o humor no transtorno bipolar e atenua sintomas negativos na esquizofrenia (Bremner et al., 2020).

2.2.4.2 Uso de probióticos e psicobióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, promovem benefícios à saúde intestinal, equilibrando a microbiota e fortalecendo a barreira intestinal. Já os psicobióticos são uma classe específica de probióticos que atuam no eixo intestino-cérebro, influenciando a produção de neurotransmissores como a 5-HT e o GABA, reduzindo inflamação e melhorando o humor (Generoso et al., 2021). Dessa forma, enquanto os probióticos têm efeitos benéficos gerais para a saúde digestiva e imunológica, os psicobióticos são especialmente relevantes para a saúde mental, oferecendo um potencial terapêutico promissor para transtornos neuropsiquiátricos (Generoso et al., 2021).

As bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* destacam-se pelo seu uso como psicobióticos, com estudos a confirmarem o seu papel benéfico em diferentes doenças psiquiátricas (Chang et al., 2022). Os probióticos promovem benefícios à saúde intestinal, equilibrando a microbiota e fortalecendo a barreira intestinal, enquanto os psicobióticos exercem efeitos diretos no SNC por intermédio do eixo intestino-cérebro, modulando vias neuroendócrinas, metabólicas e imunológicas. Essas interações influenciam a produção de neurotransmissores essenciais, como serotonina e GABA, além de reduzirem a neuroinflamação, oferecendo potenciais benefícios no tratamento de doenças como a ansiedade, depressão, autismo, doença de Parkinson e doença de Alzheimer.

A tabela 3 resume as principais doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas associadas a alterações na MI, destacando os principais gêneros e espécies bacterianas envolvidas, seus mecanismos patológicos e os probióticos utilizados como potenciais terapias. Essas alterações influenciam diretamente o eixo HPA, a produção de neurotransmissores e a neuroinflamação, contribuindo para a progressão dessas doenças. O uso de psicobióticos, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis* entre outros, surge como uma estratégia promissora para restaurar o equilíbrio da microbiota, fortalecer a barreira intestinal e modular respostas inflamatórias e neuroquímicas, oferecendo novas perspectivas terapêuticas (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020).

Tabela 3

As doenças mentais, alterações na microbiota intestinal, marcadores patológicos e moleculares envolvidos e possíveis terapias com base em probióticos

Doenças mentais	Filos, géneros e espécies de bactérias que influenciam as doenças mentais	Perfil patológico e molecular	Probióticos usados
Ansiedade e depressão	↑ <i>Actobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Alistipes</i> e <i>Camylobacter</i> ↓ <i>Bacteroides</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Ativação e libertação do eixo HPA • ↓ expressão de BDNF • Modulação do recetor de 5-HT • Regulação da via GABAérgica e ↑de AGCC 	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>
Autismo	Alteração dos filós <i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacterium</i> e <i>Verrucomicrobia</i> . ↓ <i>Faecalibacterium</i> e <i>Bifidobacterium</i> . ↑ <i>Desulfovibrio</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Clostridium</i> e espécies <i>Ruminococcus torques</i> e <i>Clostridium spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Permeabilidade intestinal comprometida • Inflamação da sistémica da mucosa • ↓síntese de AGCC • Ativação da neuroinflamação 	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>
Doença de Parkinson	↑ <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Ralstonia spp</i> <i>Oscillospira</i> e <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Blautia spp.</i> , <i>Coprococo spp</i> e <i>Roseburia spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maior deposição de α-sinucleína • Perda de neurónios dopaminérgicos • ↑ da permeabilidade intestinal • Inflamação sistémica 	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>
Doença de Alzheimer	↑ <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ IL-1β, IL-6 e TNF-α • Deposição de placas β-amiloides • Ativação neuroinflamatória • Disfunção da BHE 	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>

Nota. Abreviaturas: AGCC - Ácidos gordos de cadeia curta; BDNF - Fator Neurotrófico derivado do cérebro; IL – Interleucina; TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Diversas espécies bacterianas, como *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*, têm demonstrado eficácia no tratamento de distúrbios psiquiátricos, incluindo ansiedade depressão (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). A espécie *Bifidobacterium infantis* mostrou capacidade de reduzir a ativação excessiva do eixo HPA, resultando

numa resposta ao stress mais equilibrada e na redução dos níveis de cortisol (Socala et al., 2021). Além disso, atua na restauração dos níveis adequados do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo, o que é essencial para a neuroplasticidade e funções cognitivas (Generoso et al., 2021), participa na modulação da via GABAérgica, ao aumentar a produção de GABA no intestino e modular a expressão dos receptores GABA no cérebro reduzindo os sintomas de ansiedade (Chang et al., 2022). Já a espécie *Lactobacillus rhamnosus* apresenta efeitos na regulação do eixo HPA através da sinalização via nervo vago, influenciando positivamente os níveis de cortisol (Chang et al., 2022). Aumenta a expressão do recetor de serotonina 5-HT, um mediador importante na regulação do humor e da ansiedade (Generoso et al., 2021). A espécie *Lactobacillus helveticus* está associado a um aumento nos níveis de BDNF, promovendo neuroplasticidade e melhorando a saúde cerebral. Além disso, produz AGCC essenciais para a manutenção da BHE e para o equilíbrio neuroinflamatório (Chang et al., 2022). A espécie *Bifidobacterium longum* contribui para a normalização da sinalização serotoninérgica no cérebro, influenciando diretamente a resposta ao stress (Zhu et al., 2020) e aumenta a produção de AGCC que têm efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores (Zhu et al., 2020).

Além dos probióticos tradicionais, espécies como *Akkermansia muciniphila* são usados como psicotrópicos e mostraram resultados no tratamento da depressão, restaurando a MI e a produção de metabolitos, regulando os níveis de corticosterona, DA e BDNF (Chang et al., 2022).

Espécies bacterianas como *Bacteroides fragilis* e géneros como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são usados como psicobióticos no tratamento de autismo (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). A espécie *Bacteroides fragilis* é responsável pela produção de AGCC, especialmente butirato, essencial para a integridade da barreira intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal e entrada de LPS. Além disso, reduz a produção de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α e IL-1 β), atuando diretamente no sistema imunológico e resultando numa menor inflamação sistémica (Socala et al., 2021). Os géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estimulam a fermentação de fibras da dieta, aumentando a síntese de AGCC (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021), e contribuem para a manutenção das junções celulares estreitas, essenciais para a integridade da barreira intestinal (Generoso et al., 2021), responsáveis pela melhoria da permeabilidade intestinal, redução da neuroinflamação (Socala et al.,

2021; Zhu et al., 2020). As espécies *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium longum* demonstraram que modulam respostas inflamatórias, diminuindo citocinas pró-inflamatórias e estimulando citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e uma maior produção de AGCC (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021).

Algumas espécies bacterianas têm mostrado resultados na melhoria de sintomas gastrointestinais e neuroinflamatórias relacionadas com a doença de Parkinson (Chang et al., 2022; Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). A espécie *Lactobacillus plantarum* reduz a agregação e propagação de α -sinucleína mal dobrada, diminuindo a formação de agregados tóxicos (α -sinucleína) que se acumulam nos neurónios dopaminérgicos (Socala et al., 2021). Espécies como *Bifidobacterium spp.*, reforçam a barreira intestinal diminuindo a entrada de endotoxinas (Zhu et al., 2020) e estimulam a resposta imune local, reduzindo a formação de α -sinucleína (Generoso et al., 2021). A inflamação crónica na mucosa intestinal pode ser um gatilho inicial para a agregação de α -sinucleína. As espécies *Streptococcus salivarius* e *Lactobacillus delbrueckii* têm propriedades anti-inflamatórias que promovem a redução da inflamação intestinal através da redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β e TNF- α e melhoria na função da mucosa intestinal (Zhu et al., 2020). A espécie *Lactobacillus acidophilus* protege os neurónios dopaminérgicos através da redução do stress oxidativo e neuroinflamação (Socala et al., 2021). Já a espécie *Enterococcus faecium* atua na regulação da neurotoxicidade, protegendo esses neurónios dos danos celulares (Chang et al., 2022). A permeabilidade intestinal aumenta a translocação de LPS e outras toxinas para a corrente sanguínea, exacerbando processos neuroinflamatórios. Algumas espécies como *Lactobacillus rhamnosus* reforçam as junções celulares estreitas, diminuindo a permeabilidade intestinal (Generoso et al., 2021).

Estudos recentes demonstraram que probióticos como *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus* e estirpes do género *Bifidobacterium*, apresentam efeitos positivos no tratamento da Doença de Alzheimer. A espécie *Lactobacillus fermentum* atua principalmente na redução das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), e possui atividade antioxidante, protegendo os neurónios contra o stress oxidativo. Estes mecanismos estimulantes para a redução da neuroinflamação e dos depósitos de β -amiloide no cérebro (Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021; Zhu et al., 2020). A espécie *Lactobacillus helveticus* modula os níveis de neurotransmissores como a 5-HT e o GABA, promovendo um efeito ansiolítico e antidepressivo e melhorando o equilíbrio

neuroquímico no cérebro. Além disso, reduz a neuroinflamação e diminui a formação de placas β -amiloides, contribuindo para a preservação das funções cognitivas (Generoso et al., 2021; Socala et al., 2021). As espécies do género *Bifidobacterium* desempenham um papel essencial na melhoria da integridade intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal e evitando a translocação de endotoxinas, como os LPS, que podem ativar vias inflamatórias no cérebro. Além disso, contribui para a redução da neuroinflamação e ajuda a modular as respostas imunes sistémicas (Generoso et al., 2021).

2.2.4.3 Stress e fatores psicossociais

O stress é uma resposta fisiológica e psicológica prolongada a estímulos aversivos que ultrapassam a capacidade adaptativa do organismo. Este fenómeno ultrapassa uma simples reação emocional, representando um estado de desregulação neuroendócrina, imunológica e metabólica, mediada principalmente pelo HPA, pelo sistema imunológico e pela MI (Charalambous et al., 2024; Dalile et al., 2020; Socala et al., 2021). Os fatores psicossomáticos referem-se à interação entre processos mentais, emocionais e o funcionamento fisiológico do organismo. Esses fatores abrangem o impacto do stress, ansiedade, trauma emocional e outras condições psicológicas no corpo, muitas vezes manifestando-se como sintomas físicos sem uma causa médica identificável (Tan, 2021).

O eixo HPA é um sistema neuroendócrino fundamental para mediar a resposta ao stress. A sua ativação inicia-se no hipotálamo, que liberta a hormona corticotropina, essa hormona estimula a hipófise anterior a libertar a hormona adrenocorticotrófica que por sua vez, atua sobre a zona do córtex adrenal, estimulando a síntese e libertação de cortisol (Dalile et al., 2020; Tan, 2021). O cortisol, principal hormona do stress, mobiliza recursos energéticos, regula o sistema imunológico e mantém a homeostase metabólica (Dalile et al., 2020). Em condições de stress crónico, a ativação contínua do eixo HPA resulta numa exposição prolongada ao cortisol, o que afeta áreas críticas do cérebro. O hipocampo, essencial para a aprendizagem e memória, sofre atrofia estrutural devido ao excesso de estimulação neuronal mediada pelo cortisol e à redução dos níveis de BDNF (Tan, 2021). A amígdala, envolvida no processamento emocional, torna-se hiperativa, exacerbando respostas emocionais negativas, como medo e ansiedade, frequentemente observadas no stress pós-traumático (Socala et al., 2021; Tan, 2021). O córtex pré-frontal, responsável pela tomada de decisões e regulação emocional, apresenta redução da atividade funcional,

comprometendo funções cognitivas e emocionais (Dalile et al., 2020). A regulação inadequada do eixo HPA também influencia a MI, criando um ciclo de feedback negativo no qual o cortisol afeta diretamente a composição e função da microbiota (Socala et al., 2021).

O impacto dos fatores psicossomáticos na MI ocorre através de mecanismos diretos e indiretos. O stress ativa o eixo HPA, levando ao aumento dos níveis de cortisol, que afeta diretamente o ambiente intestinal, reduzindo a diversidade microbiana (Tan, 2021). O stress e os fatores emocionais afetam o SNE, alterando a motilidade intestinal e favorecendo o crescimento de bactérias patogênicas. A microbiota, por sua vez, pode afetar diretamente o cérebro por meio da produção de metabólitos bioativos, como o butirato, propionato e acetato (AGCC) que regulam a produção de cortisol que modulando a resposta inflamatória e a atividade do sistema nervoso (Dalile et al., 2020; Tan, 2021).

O stress também desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica persistente. Inicialmente, o cortisol desempenha um papel anti-inflamatório, mas a exposição prolongada leva a resistência aos glicocorticoides, resultando numa produção descontrolada de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β e TNF- α (Tan, 2021). Estas citocinas têm a capacidade de atravessar a BHE afetando diretamente regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor. A perda de integridade da barreira intestinal, comum em estados de disbiose, facilita a translocação de LPS e ativa receptores imunológicos como os TLRs, perpetuando um estado inflamatório sistêmico (Socala et al., 2021; Tan, 2021).

Do ponto de vista clínico, a interação entre stress, fatores psicossomáticos, MI e resposta inflamatória está profundamente implicada no desenvolvimento de doenças psiquiátricas. Na depressão observa-se uma hiperatividade persistente do eixo HPA, acompanhada por resistência aos glicocorticoides e uma disbiose intestinal, fatores que contribuem para níveis elevados de cortisol, neuroinflamação e redução do BDNF afetando a plasticidade sináptica e a regulação emocional (Socala et al., 2021; Tan, 2021). No transtorno de stress pós-traumático verifica-se uma hiperatividade da amígdala, que amplifica respostas emocionais negativas, associada a uma inflamação crônica e a alterações na composição da MI, que intensificam sintomas como ansiedade persistente. (Socala et al., 2021). Na esquizofrenia, a inflamação sistêmica crônica e a disfunção do eixo HPA estão implicadas tanto nos sintomas alucinações, delírios, apatia e isolamento social, sugerindo uma

contribuição mista de processos neuroinflamatórios e disfunção neuroendócrina (Socala et al., 2021). No transtorno bipolar, a desregulação do eixo HPA está fortemente associada à instabilidade emocional, influenciando diretamente os ciclos excitação excessiva e depressivos, com impacto significativo na funcionalidade diária dos indivíduos afetados (Socala et al., 2021).

2.2.4.4 Genética e predisposição individual

A interação entre fatores genéticos, predisposição individual e MI desempenham um papel central na determinação da saúde mental. A predisposição genética não apenas afeta a composição da MI, mas também modula como ela interage com o sistema imunológico, o SNC e os mecanismos epigenéticos (Lai et al., 2021; Nohesara et al., 2023a, 2023b).

A predisposição individual, por sua vez, é resultado de uma complexa interação entre genética, epigenética, ambiente, estilo de vida e histórico pessoal de exposição a fatores de risco, como stress crónico, dieta inadequada e uso prolongado de medicamentos (Nohesara et al., 2023a).

Esses fatores atuam de maneira integrada no eixo intestino-cérebro, uma via de comunicação bidirecional que utiliza mediadores imunológicos, neurais e endócrinos para manter a homeostase entre o intestino e o cérebro (Lai et al., 2021; Nohesara et al., 2023b). Alterações neste equilíbrio podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, como depressão e transtorno bipolar, e compreender esses mecanismos é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes (Nohesara et al., 2023b).

A disbiose intestinal pode levar ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , que têm a capacidade de alterar a expressão de microRNAs em células do SNC (Nohesara et al., 2023a, 2023b).

Esses miRNAs atuam na regulação pós tradução de genes envolvidos na inflamação, neurotransmissão e neurogênese, influenciando diretamente processos celulares essenciais. Além disso, estudos demonstram que a microbiota pode modular diretamente a expressão de miRNAs no cérebro por meio de metabolitos bioativos, como butirato, que atua como inibidor das enzimas histona desacetilases, facilitando a expressão de genes neuroprotetores (Nohesara et al., 2023b). A ativação do nervo vago também contribui para essa modulação, transmitindo sinais para o cérebro que afetam a expressão

de miRNAs em regiões específicas, como o hipocampo e a amígdala, regulando a resposta ao stress (Nohesara et al., 2023a, 2023b).

A permeabilidade da BHE, permite que mediadores inflamatórios alcancem o SNC, afetando ainda mais a expressão de miRNAs (Lai et al., 2021). Esses miRNAs modulados desempenham um papel central na plasticidade neural, resposta ao stress e regulação da inflamação (Nohesara et al., 2023a, 2023b).

Em termos genéticos, estudos recentes identificaram genes específicos que influenciam tanto a composição da MI quanto a suscetibilidade a transtornos neuropsiquiátricos. Um exemplo importante é o gene TRANK1, fortemente associado ao transtorno bipolar (Lai et al., 2021). Esse gene é regulado por vias do interferon tipo I, frequentemente ativadas por metabólitos bacterianos derivados da microbiota. A ativação dessa via pode afetar diretamente a BHE, facilitando a passagem de mediadores inflamatórios para o cérebro e contribuindo para neuroinflamação. A regulação inadequada do TRANK1 está associada a uma resposta inflamatória exacerbada no SNC, agravando sintomas psiquiátricos e dificultando a resposta a tratamentos convencionais (Lai et al., 2021). Além do TRANK1, outros genes, como o FKBP5, têm sido implicados na regulação do eixo HPA, desempenhando um papel crucial na resposta ao stress.

Polimorfismos nesses genes podem alterar a expressão de proteínas envolvidas na resposta ao stress, resultando em maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de depressão, especialmente quando há exposição precoce a eventos adversos. Esses polimorfismos também podem afetar como o sistema imunológico reconhece e responde aos metabólitos bacterianos, como LPS e AGCC, impactando diretamente a homeostase do eixo intestino-cérebro (Nohesara et al., 2023a).

A predisposição individual, por sua vez, transcende os aspectos genéticos e incorpora fatores epigenéticos e ambientais que moldam tanto a microbiota quanto a resposta imunológica e neural do organismo (Nohesara et al., 2023b). A epigenética, definida como as alterações na expressão genética que não envolvem mudanças na sequência do DNA, emerge como um mecanismo essencial na interação entre predisposição genética e metabólitos bacterianos, como o butirato, os quais atuam como inibidores das enzimas histona desacetilases, promovendo alterações na cromatina que permitem a expressão de genes anti-inflamatórios e neuroprotetores (Nohesara et al., 2023b). Além disso, modificações na metilação do DNA têm sido observadas em genes envolvidos na resposta

ao stress e inflamação, como o FKBP5, associadas a maior suscetibilidade a transtornos depressivos (Nohesara et al., 2023a, 2023b).

O estilo de vida e as exposições ambientais também atuam como moduladores importantes da predisposição individual. A dieta, por exemplo, como já foi referido anteriormente, desempenha um papel direto na composição e funcionalidade da MI (Nohesara et al., 2023b).

Além disso, o stress crónico, que afeta diretamente o eixo HPA, pode alterar significativamente a composição da microbiota, levando a um aumento da permeabilidade intestinal e permitindo que metabolitos bacterianos entrem na corrente sanguínea, ativando o sistema imunológico de forma inadequada (Nohesara et al., 2023a, 2023b). Essas alterações têm impacto direto na BHE aumentando a suscetibilidade à neuroinflamação e contribuindo para o desenvolvimento de sintomas depressivos e ansiosos (Lai et al., 2021).

Os estímulos ambientais, físicas e emocionais durante os primeiros anos de vida de um indivíduo, desde o período pré-natal até a infância inicial, representam outro fator determinante na predisposição individual. Estes eventos têm impacto na microbiota e nos mecanismos epigenéticos que regulam o eixo intestino-cérebro, essas experiências podem sensibilizar permanentemente o sistema imunológico, resultando em respostas inflamatórias exacerbadas na vida adulta. Além disso, foi observado que alterações precoces na microbiota podem afetar a maturação do SNC, alterando permanentemente a resposta ao stress e a produção de neurotransmissores, como 5-HT e DA (Nohesara et al., 2023b).

A integridade da BHE também desempenha um papel central nessa interação. A permeabilidade aumentada da BHE facilita o trânsito de mediadores inflamatórios para o cérebro, exacerbando processos neuroinflamatórios. Polimorfismos genéticos, como aqueles observados no gene TRANK1, podem aumentar essa permeabilidade, resultando em maior exposição do cérebro a substâncias neurotóxicas e inflamatórias (Lai et al., 2021).

3. CONCLUSÃO

O presente trabalho evidenciou a complexa relação entre a MI e a saúde mental, demonstrando como o eixo intestino-cérebro influencia o funcionamento do SNC através de vias neuronais, endócrinas e imunológicas.

As alterações na MI têm sido associadas ao desenvolvimento de diversos transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, esquizofrenia e perturbações do espectro do autismo. Além disso, verificou-se que dietas pobres em fibras e ricas em alimentos ultraprocessados favorecem a disbiose intestinal, comprometendo a produção de metabolitos essenciais à integridade da barreira intestinal e à neuroproteção. Em contrapartida, uma alimentação equilibrada, rica em prebióticos e probióticos, pode contribuir para a manutenção da homeostase do eixo intestino-cérebro, promovendo a saúde mental e prevenindo doenças neuropsiquiátricas.

Outro aspeto relevante é a influência dos fatores psicossociais e do stress na modulação da MI. O stress crónico, ao impactar a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pode induzir alterações significativas na microbiota, aumentando a permeabilidade intestinal e favorecendo respostas inflamatórias exacerbadas. Este facto sugere que estratégias de intervenção baseadas na regulação da microbiota, incluindo modificações alimentares e o uso de psicobióticos, podem oferecer novas perspetivas terapêuticas para o tratamento dos transtornos mentais.

Apesar dos avanços no entendimento desta relação, persistem lacunas na literatura quanto aos mecanismos moleculares exatos que a regulam. Assim, são necessários mais estudos para elucidar as vias bioquímicas envolvidas e validar intervenções terapêuticas direcionadas à MI no contexto da saúde mental.

A compreensão desta interação não só expande as possibilidades terapêuticas, como também abre caminho para estratégias de promoção da saúde mental baseadas na modulação da MI, sublinhando a relevância de hábitos alimentares saudáveis e do equilíbrio emocional como pilares fundamentais do bem-estar humano.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Rashidi, H. E. (2022). Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*, 29(3), 1628-1643. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.068>
- Berding, K., Vlckova, K., Marx, W., Schellekens, H., Stanton, C., Clarke, G., Jacka, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2021). Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*, 12(4), 1239-1285. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181>
- Bonaz, B. (2024). Enteric neuropathy and the vagus nerve: Therapeutic implications. *Neurogastroenterol Motil*, 36(1), e14842. <https://doi.org/10.1111/nmo.14842>
- Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2024). Neurodevelopmental Disorders Associated with Gut Microbiome Dysbiosis in Children. *Children (Basel)*, 11(7), 796. <https://doi.org/10.3390/children11070796>
- Bremner, J. D., Moazzami, K., Wittbrodt, M. T., Nye, J. A., Lima, B. B., Gillespie, C. F., Rapaport, M. H., Pearce, B. D., Shah, A. J., & Vaccarino, V. (2020). Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*, 12(8), 2428. <https://doi.org/10.3390/nu12082428>
- Chang, L., Wei, Y., & Hashimoto, K. (2022). Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*, 182, 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>
- Charalambous, E. G., Meriaux, S. B., Guebels, P., Muller, C. P., Leenen, F. A. D., Elwenspoek, M. M. C., Thiele, I., Hertel, J., & Turner, J. D. (2024). The oral microbiome is associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. *Sci Rep*, 14(1), 15841. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66796-2>
- Conz, A., Salmona, M., & Diomedea, L. (2023). Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(8), 1869. <https://doi.org/10.3390/nu15081869>
- Cook, N. R., He, F. J., MacGregor, G. A., & Graudal, N. (2020). Sodium and health-concordance and controversy. *BMJ*, 369, m2440. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2440>
- Dalile, B., Vervliet, B., Bergonzelli, G., Verbeke, K., & Van Oudenhove, L. (2020). Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2257-2266. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0732-x>
- Dicks, L. M. T. (2022). Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>
- Fung, T. C. (2020). The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis*, 136, 104714. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>
- Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. (2020). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*, 11(3), 709-723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- Garcia-Montero, C., Fraile-Martinez, O., Gomez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Noguerales-Fraguas, F., Coca, S., Guijarro, L. G., Garcia-Honduvilla, N.,

- Asunsolo, A., Sanchez-Trujillo, L., Lahera, G., Bujan, J., Monserrat, J., Alvarez-Mon, M., Alvarez-Mon, M. A., & Ortega, M. A. (2021). Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*, *13*(2), 699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
- Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*, *43*(3), 293-305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- Goralczyk-Binkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*, *23*(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
- Holland, A. M., Bon-Frauches, A. C., Keszthelyi, D., Melotte, V., & Boesmans, W. (2021). The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci*, *78*(10), 4713-4733. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03812-y>
- Huang, F., & Wu, X. (2021). Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Front Cell Dev Biol*, *9*, 649103. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>
- Kealy, J., Greene, C., & Campbell, M. (2020). Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*, *726*, 133664. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>
- Kennedy, M. S., & Chang, E. B. (2020). The microbiome: Composition and locations. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *176*, 1-42. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.08.013>
- Lai, J., Jiang, J., Zhang, P., Xi, C., Wu, L., Gao, X., Fu, Y., Zhang, D., Chen, Y., Huang, H., Zhu, Y., & Hu, S. (2021). Impaired blood-brain barrier in the microbiota-gut-brain axis: Potential role of bipolar susceptibility gene TRANK1. *J Cell Mol Med*, *25*(14), 6463-6469. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16611>
- Li, M., Wang, Z., Jiang, W., Lu, Y., & Zhang, J. (2023). The role of group 3 innate lymphoid cell in intestinal disease. *Front Immunol*, *14*, 1171826. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171826>
- Lin, H., & Peddada, S. D. (2020). Analysis of microbial compositions: a review of normalization and differential abundance analysis. *NPJ Biofilms Microbiomes*, *6*(1), 60. <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00160-w>
- Mhanna, A., Martini, N., Hmaydoosh, G., Hamwi, G., Jarjanazi, M., Zaifah, G., Kazzazo, R., Haji Mohamad, A., & Alshehabi, Z. (2024). The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*, *103*(5), e37114. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037114>
- Mulder, R. H., Kraaij, R., Schuurmans, I. K., Frances-Cuesta, C., Sanz, Y., Medina-Gomez, C., Duijts, L., Rivadeneira, F., Tiemeier, H., Jaddoe, V. W. V., Felix, J. F., & Cecil, C. A. M. (2024). Early-life stress and the gut microbiome: A comprehensive population-based investigation. *Brain Behav Immun*, *118*, 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.024>
- Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., Zhou, J. R., & Thiagalingam, S. (2023a). Gut microbiota defined epigenomes of Alzheimer's and Parkinson's diseases reveal

- novel targets for therapy. *Epigenomics*, 16(1), 57-77. <https://doi:10.2217/epi-2023-0342>
- Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., Zhou, J. R., & Thiagalingam, S. (2023b). Microbiota-Induced Epigenetic Alterations in Depressive Disorders Are Targets for Nutritional and Probiotic Therapies. *Genes (Basel)*, 14(12), 2217. <https://doi.org/10.3390/genes14122217>
- OMS. (2022). *Transtornos Mentais*. Retrieved 27 de janeiro de 2025 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*, 65(3), 695-705. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>
- Rusch, J. A., Layden, B. T., & Dugas, L. R. (2023). Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1130689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689>
- Santos, L. H. C. d., Silva, M. C. S., Costa, J. A. F., Silva Junior, M. A. L., Rêgo, L. V. R. d., Mendonça, L. A. d., Becker Filho, R., Falcão, D. W. A., Silva, A. K. d. A., Lins, M. A. B., & Alves, M. J. d. C. (2024). Microbiota intestinal e saúde mental: Uma revisão abrangente da literatura e perspectivas terapêuticas. *Research, Society and Development*, 13(4). <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i4.45472>
- Scalise, A. A., Kakogiannos, N., Zanardi, F., Iannelli, F., & Giannotta, M. (2021). The blood-brain and gut-vascular barriers: from the perspective of claudins. *Tissue Barriers*, 9(3), 1926190. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1926190>
- Skonieczna-Zydecka, K., Jakubczyk, K., Maciejewska-Markiewicz, D., Janda, K., Kazmierczak-Siedlecka, K., Kaczmarczyk, M., Loniewski, I., & Marlicz, W. (2020). Gut Biofactory-Neurocompetent Metabolites within the Gastrointestinal Tract. A Scoping Review. *Nutrients*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113369>
- Socala, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Wlodarczyk, M., Zielinska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Wlacz, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*, 172, 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
- Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2022). Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Maintain Gut and Systemic Homeostasis. *Cells*, 11(15), 2296. <https://doi.org/10.3390/cells11152296>
- Tan, X., Zhang, L., Wang, D., Guan, S., Lu, P., Xu, X., & Xu, H. (2021). Influence of early life stress on depression: from the perspective of neuroendocrine to the participation of gut microbiota. *Aging*, 13(23), 25588-25601. <https://doi.org/10.18632/aging.203746>
- Tavares, K. S. O., Marquesani, T. C., & Siliano, P. R. (2024). Eixo intestino-cérebro: o papel da microbiota intestinal na neurofisiologia da saúde mental. *UNISANTA Bioscience*, 13(1), 156-165. <https://periodicos.unisanta.br/BIO/article/view/2159>
- Vogel, S. C., Brito, N. H., & Callaghan, B. L. (2020). Early Life Stress and the Development of the Infant Gut Microbiota: Implications for Mental Health and Neurocognitive Development. *Curr Psychiatry Rep*, 22(11), 61. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01186-9>

- Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- Wei, Y., Liang, Y., Lin, H., Dai, Y., & Yao, S. (2020). Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*, 17(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>
- You, M., Chen, N., Yang, Y., Cheng, L., He, H., Cai, Y., Liu, Y., Liu, H., & Hong, G. (2024). The gut microbiota-brain axis in neurological disorders. *MedComm* (2020), 5(8), e656. <https://doi.org/10.1002/mco2.656>
- Zhang, H., Wang, Z., Wang, G., Song, X., Qian, Y., Liao, Z., Sui, L., Ai, L., & Xia, Y. (2023). Understanding the Connection between Gut Homeostasis and Psychological Stress. *J Nutr*, 153(4), 924-939. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.026>
- Zhang, Y., Feng, X., Chen, J., Liu, J., Wu, J., Tan, H., Mi, Z., & Rong, P. (2023). Controversial role of ILC3s in intestinal diseases: A novelty perspective on immunotherapy. *Front Immunol*, 14, 1134636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134636>
- Zhao, Y., Gan, L., Ren, L., Lin, Y., Ma, C., & Lin, X. (2022). Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res*, 1788, 147937. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147937>
- Zheng, M., & Zhu, J. (2022). Innate Lymphoid Cells and Intestinal Inflammatory Disorders. *Int J Mol Sci*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031856>
- Zheng, Y., Bonfili, L., Wei, T., & Eleuteri, A. M. (2023). Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients*, 15(21). <https://doi.org/10.3390/nu15214631>
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., & Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*, 17(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>