

**Eixo intestino-cérebro:
relação entre a microbiota intestinal
e a saúde mental**

***Gut-brain axis: the relationship
between intestinal microbiota and
mental health***

**Leonor De Freitas Machado Louçano
Lopes**

ORIENTADO POR: Prof.^a Doutora Maria Raquel Soares de Carvalho Roriz

COORIENTADO POR: Dra. Sofia Nunes de Vasconcelos Malafaia Baptista

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2024



Resumo

O eixo intestino-cérebro representa uma via de comunicação bidirecional entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central, influenciada pela microbiota intestinal. A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial na regulação de funções neurobiológicas e imunológicas. Desequilíbrios na microbiota intestinal têm sido associados a várias condições neuropsiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e transtornos de humor, podendo resultar de fatores como alimentação inadequada, uso excessivo de antibióticos e stress. Assim, esta revisão tem como objetivo principal compreender o papel da microbiota intestinal na saúde mental e os mecanismos subjacentes ao eixo intestino-cérebro, propondo intervenções nutricionais que possam fomentar um equilíbrio microbiano saudável e promover um bem-estar psicológico.

Uma microbiota desequilibrada pode levar a um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo que citocinas inflamatórias entrem na corrente sanguínea e alcancem o cérebro, onde podem desencadear respostas inflamatórias que afetam negativamente a saúde mental.

A investigação revela que intervenções nutricionais como a adoção de um padrão alimentar saudável, como a dieta mediterrânea (que é pautada pelo consumo regular de alimentos ricos em fibras prebióticas, como frutas e vegetais, e pelo consumo de alimentos fermentados contendo probióticos), podem modular positivamente a microbiota intestinal, resultando em melhorias na permeabilidade intestinal e na função de barreira.

Estas melhorias parecem ter efeitos diretos na redução de condições inflamatórias e metabólicas, como a síndrome metabólica, e efeitos indiretos na

redução de sintomas de depressão, ansiedade e stress. Além disso, a produção de neurotransmissores e metabolitos bioativos pela microbiota intestinal pode influenciar diretamente a função cerebral.

Palavras-Chave: microbiota intestinal, eixo intestino-cérebro, saúde mental, probióticos, depressão

Abstract

The gut-brain axis represents a two-way communication pathway between the gastrointestinal system and the central nervous system, influenced by the gut microbiota. The gut microbiota, made up of trillions of microorganisms, plays a crucial role in regulating neurobiological and immunological functions. Imbalances in the gut microbiota have been associated with various neuropsychiatric conditions, including depression, anxiety and mood disorders, and can result from factors such as inadequate diet, excessive use of antibiotics and stress. Therefore, the main aim of this review is to understand the role of the gut microbiota in mental health and the mechanisms underlying the gut-brain axis, proposing nutritional interventions that can foster a healthy microbial balance and promote psychological well-being.

An unbalanced microbiota can lead to increased intestinal permeability, allowing inflammatory cytokines to enter the bloodstream and reach the brain, where they can trigger inflammatory responses that negatively affect mental health.

Research shows that nutritional interventions such as adopting a healthy eating pattern, like the Mediterranean diet (which is based on the regular consumption of foods rich in prebiotic fibers, such as fruits and vegetables, and the consumption of fermented foods containing probiotics), can positively modulate the intestinal microbiota, resulting in improvements in intestinal permeability and barrier function.

These improvements seem to have direct effects on reducing inflammatory and metabolic conditions, such as metabolic syndrome, and indirect effects on reducing symptoms of depression, anxiety and stress. In addition, the production

of neurotransmitters and bioactive metabolites by the gut microbiota can directly influence brain function.

Key words: gut microbiota; gut-brain axis; mental health; probiotics, depression

Lista de abreviaturas

5HT - Serotonina

AGCC - Ácidos gordos de cadeia curta

BHE - Barreira hematoencefálica

DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GOS - Galacto-oligossacarídeos

HPA - Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IMC- Índice de massa corporal

MI - Microbiota Intestinal

OMS- Organização Mundial da Saúde

RIG - Ratos isentos de germes

SNC - Sistema nervoso central

TGI - Trato gastrointestinal

Sumário

Resumo	i
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	v
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	2
3. Microbiota intestinal - conceito, desenvolvimento e determinantes	2
4. Eixo intestino-cérebro	4
4.1 Nervo vago.....	4
4.2 Eixo HPA	5
4.3 Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC)	5
4.4 Serotonina e triptofano.....	6
5. Relação entre a depressão e microbiota intestinal	7
6. Modulação da Microbiota Intestinal	9
6.1 Padrões Alimentares	9
6.2 Probióticos e psicobióticos.....	10
6.3 Prebióticos	12
6.4 Transplante fecal.....	13
6.5 Antibióticos.....	13
7. Análise Crítica	14
8. Conclusão	15
9. Referências	16

1.Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade.⁽¹⁾ A saúde mental, historicamente mal compreendida e muitas vezes esquecida, é claramente uma parte integrante desta definição.

Atualmente, a depressão grave representa uma das principais causas de incapacidade, morbidade e mortalidade a nível mundial.⁽²⁾ Mesmo na ausência de um transtorno depressivo significativo, os sintomas de depressão podem influenciar negativamente a saúde e a qualidade de vida.⁽³⁾ Apesar da crescente investigação, os mecanismos precisos subjacentes à fisiopatologia da depressão continuam desconhecidos.⁽⁴⁾

O desequilíbrio da microbiota intestinal (MI) tem sido associado à fisiopatologia da depressão.⁽⁵⁾ A evidência sugere que os microrganismos presentes no intestino exercem influência na função cerebral, seja atuando através do nervo vago seja modificando a produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) ou do aminoácido triptofano, o precursor da serotonina.⁽⁶⁾ Desta forma, a modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro através da alimentação parece uma abordagem promissora para a prevenção e tratamento de distúrbios mentais.⁽⁷⁾

Este trabalho tem como objetivo rever a evidência científica no que diz respeito à potencial relação entre a MI e a saúde mental, com um enfoque particular na depressão, avaliando as eventuais estratégias nutricionais que podem ser adotadas para atenuar a problemática.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento do presente trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos recorrendo à base de dados PubMed. A pesquisa foi efetuada entre abril e junho de 2024. Os termos de pesquisa utilizados incluíram as expressões “*human gut microbiota*”, “*microbiota-gut-brain axis*”, “*diet*”, “*probiotics*” combinadas com as expressões “*mental health*”, “*depressive disorder*”, “*neurological disorders*”. A pesquisa foi restringida a artigos publicados nos últimos 10 anos, tendo sido selecionados os mais relevantes e adequados ao tema. A gestão das referências bibliográficas foi realizada no *software* EndNote 20, o qual foi usado para eliminar as referências em duplicado.

3. Microbiota intestinal - conceito, desenvolvimento e determinantes

O trato gastrointestinal (TGI) humano contém uma comunidade microbiana abundante e diversificada que reúne mais de 100 triliões de microrganismos, podendo estes ser classificados como patogénicos, neutros ou benéficos para o hospedeiro.^(5, 8) A microbiota refere-se ao conjunto desses microrganismos, sendo o microbioma referente à totalidade de informação genética contida em todos os genomas de todos os organismos que habitam o TGI.⁽⁹⁾

As bactérias intestinais são reguladoras fundamentais da digestão ao longo do TGI e têm um papel crucial na extração, síntese e absorção de muitos nutrientes e metabolitos, como ácidos biliares, lípidos, aminoácidos, vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta (AGCC)^(8, 10), que são a principal fonte de energia da célula epitelial do cólon, o colonócito.⁽¹¹⁾ Os AGCC produzidos pela MI entram na corrente sanguínea através da circulação portal do hospedeiro e/ou do cólon distal. Estes ácidos são então transportados para os tecidos-alvo, onde são

absorvidos e utilizados em várias respostas celulares, incluindo a regulação da expressão genética.⁽¹²⁾

A composição da MI pode ser influenciada por diversos fatores ambientais, como o pH, os níveis de oxigénio, a disponibilidade de nutrientes, a atividade da água e a temperatura.⁽¹³⁾ A MI de um indivíduo saudável é composta por uma comunidade diversificada e densa de microrganismos provenientes de cerca de 5000 espécies diferentes e mais de 7000 estirpes, sendo que 99% dessas espécies pertencem aos grupos bacterianos *Firmicutes* (Gram-positivos), *Bacteroidetes* (Gram-negativos), *Actinobacteria* (Gram-positivos) e *Proteobacteria* (Gram-negativos).⁽¹⁴⁾

O desenvolvimento e a maturação da MI é um processo dinâmico e influenciado por vários fatores.⁽⁸⁾ O índice de massa corporal (IMC) e o aumento de peso da mãe durante a gravidez, o modo de nascimento (parto vaginal ou cesariana), a idade gestacional ao nascimento, a dieta (aleitamento materno ou artificial), a cessação do aleitamento materno, a introdução de alimentos sólidos e o uso de antibióticos são cruciais para o desenvolvimento da MI, estando associados a condições de saúde futuras.^(8, 13, 15) O trato digestivo do feto é estéril, sendo inicialmente colonizado exclusivamente por microrganismos dos géneros *Streptococcus* ou *Staphylococcus*, que posteriormente criam um ambiente adequado para a chegada de outros microrganismos, como os dos géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*.⁽¹⁶⁾ A idade exata em que se forma uma estrutura estável da MI semelhante à do adulto ainda não é clara, mas geralmente acontece por volta dos 2,5 a 3 anos de idade.⁽¹³⁾ A partir desta altura, a principal influência na composição da MI é a alimentação, seguida, em menor

escala, pela prática de exercício físico, enquanto que os medicamentos, especialmente os antibióticos, têm também um papel significativo.⁽⁶⁾

A modificação na composição e na função da MI pode resultar numa disbiose, ou seja, num desequilíbrio, que poderá ter consequências negativas a longo prazo para o organismo, incluindo processos cognitivos e emocionais alterados.⁽¹⁷⁾ Quando a composição da MI está comprometida, as características da barreira protetora ficam prejudicadas, o que leva a um aumento da permeabilidade da parede intestinal e, como resultado, à passagem de antígenos para a corrente sanguínea, desencadeando inflamação.⁽¹⁴⁾

4. Eixo intestino-cérebro

O eixo intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional que liga o TGI ao sistema nervoso central (SNC).⁽¹⁸⁾ Os mecanismos exatos desta comunicação ainda estão a ser estudados e envolvem vias neurais (nervo vago e sistema nervoso entérico), endócrinas (cortisol e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)) e imunitárias (citocinas).⁽¹⁹⁾

4.1 Nervo vago

O nervo vago desempenha um papel crucial na comunicação entre a MI e o cérebro.⁽⁶⁾ Esta via tem sido, consistentemente, identificada na literatura como o trajeto de transmissão de informação mais direto entre a MI e o cérebro.^(4, 20) O nervo vago é um componente fundamental do sistema nervoso parassimpático, composto por 80% de neurónios aferentes e 20% de neurónios eferentes, que transmitem continuamente informações cruciais dos órgãos viscerais, como o sistema gastrointestinal, cardiovascular e respiratório para o SNC (sinalização de baixo para cima) e fornecem *feedback* aos órgãos viscerais (sinalização de cima

para baixo).^(20, 21) O nervo vago desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio metabólico e, também, está envolvido em processos digestivos, como a motilidade e secreção no TGI.⁽⁴⁾ Estudos em roedores, como o conduzido por Bravo et al., indicaram que a *Lactobacillus rhamnosus* modula o comportamento através dos recetores de ácido gama-aminobutírico (GABA) em várias regiões cerebrais. No entanto, em animais submetidos a uma vagotomia completa, esses efeitos não foram observados, sugerindo que certos microrganismos só têm impacto no cérebro quando o nervo vago está intacto.⁽⁶⁾

4.2 Eixo HPA

O eixo HPA, é um sistema complexo de interação entre o hipotálamo, a hipófise e as glândulas suprarrenais, desempenhando um papel crucial na regulação da resposta ao stress.⁽²²⁾ Para além disso, o eixo HPA é um componente importante da interação microbiota-intestino-cérebro.⁽²²⁾ A ativação do eixo HPA leva a um aumento da libertação da hormona libertadora de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, o que consequentemente estimula o transporte da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) da hipófise anterior.⁽¹¹⁾ Sob a influência da ACTH, a glândula suprarrenal começa a produzir e libertar a hormona do stress, o cortisol.⁽¹¹⁾ A sobreativação do eixo HPA pelo stress pode causar níveis anormalmente elevados de cortisol e comprometer a barreira mucosa intestinal, permitindo que células T e antígenos entrem no cérebro, ativem a microglia e desencadeiem neuroinflamação.⁽²²⁾

4.3 Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC)

Os AGCC são os produtos derivados do metabolismo microbiano mais estudados.⁽⁷⁾ O acetato, o propionato e o butirato são os principais AGCC

produzidos no intestino pela fermentação microbiana de polissacáridos complexos não digeridos.^(6, 12) Os AGCC atuam como intermediários entre a MI e o cérebro, representando um mecanismo adicional através do qual as bactérias intestinais podem influenciar o comportamento e a fisiologia do cérebro.^(12, 23) Os AGCC, como o butirato, são importantes para a integridade da barreira intestinal e afetam o SNC, alterando a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), importante na regulação do crescimento e da plasticidade dos neurónios e sinapses.^(19, 22)

O propionato e o butirato podem influenciar a função cerebral, principalmente na regulação do apetite e na homeostase energética, através da modulação da produção de neuropeptídeos, o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo Y.Y. (PYY).^(7, 12) Evidência sugere que o ácido butírico e o ácido propiônico são capazes de modular a neurotransmissão.⁽²³⁾ Ambos aumentam a expressão da tirosina hidroxilase, a enzima responsável por limitar a taxa de dopamina e noradrenalina, e reduzem a expressão da dopamina-beta-hidroxilase, a enzima responsável pela conversão de dopamina em noradrenalina.⁽²³⁾

4.4 Serotonina e triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial que deve ser obtido através da alimentação e, uma vez absorvido pelo intestino e disponibilizado na circulação, onde se encontra tanto na forma livre como ligado à albumina, pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) para participar na síntese de serotonina (5-HT), um neurotransmissor que desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções fisiológicas e comportamentais, incluindo o humor, o apetite e o sono.^(23, 24) O mecanismo de ação dos antidepressivos convencionais envolve o aumento sérico de 5HT.⁽²³⁾ Note-se que 95% da 5-HT no corpo é produzida pelas células

enterocromafins intestinais a partir do triptofano obtido pela alimentação.⁽²⁵⁾ Embora um efeito direto da 5-HT, produzida ao nível do intestino, no cérebro seja improvável, uma vez que não pode atravessar a BHE, a estimulação dos aferentes vagais e a regulação das respostas imunes podem ser potenciais vias de sinalização.⁽²⁵⁾

Para além disso, há evidências que sugerem que as bactérias benéficas da MI podem regular a disponibilidade de triptofano e a síntese de serotonina, ao diminuir a atividade das enzimas responsáveis pela degradação do triptofano.⁽⁵⁾ Ratos isentos de germes (RIG) têm níveis mais elevados de triptofano circulante e menores de 5-HT do que ratos convencionalmente colonizados, possivelmente devido à ausência de microbiota que influencia a expressão da triptofano hidroxilase, a enzima limitadora na síntese de 5-HT.⁽²³⁾

Além do triptofano, as bactérias intestinais produzem todos os principais neurotransmissores centrais, como GABA, norepinefrina, dopamina, glutamato e histamina. Apesar destes neurotransmissores não conseguirem atravessar a BHE, podem influenciar o cérebro sinalizando-o através do sistema nervoso entérico e, possivelmente, através do nervo vago.⁽⁶⁾

5. Relação entre a depressão e microbiota intestinal

Segundo dados da OMS, a depressão afeta aproximadamente 350 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em mais de 800.000 mortes por suicídio anualmente.^(14, 22) Recentemente, a pandemia de COVID-19 levou a um grande aumento da taxa de depressão, com um acréscimo de quase 53 milhões de casos a nível global, 27,6% acima dos níveis anteriores à pandemia.⁽²²⁾ Indivíduos com

depressão experienciam a sensação de anedonia nas atividades diárias e relatam sintomas como perda de energia ou aumento da fadiga.⁽⁴⁾

Zheng et al. demonstraram que a transferência da MI de humanos deprimidos para RIG pode aumentar o comportamento depressivo nos ratos recetores, apoiando uma relação causal entre a MI e a depressão.⁽²²⁾ Um dos principais mecanismos propostos para explicar a ligação entre o intestino e o cérebro em distúrbios relacionados ao stress é a disfunção da barreira intestinal, resultando em maior permeabilidade intestinal e translocação de bactérias gram-negativas através do revestimento mucoso, ativando uma resposta imune caracterizada pelo aumento na produção de mediadores inflamatórios, como IL-6 e IFN- γ .⁽²⁶⁾

A desregulação do eixo HPA, evidenciada por níveis aumentados de cortisol e do fator libertador de corticotrofina (CRF), é a anomalia mais frequentemente observada em pacientes com depressão.⁽²⁷⁾ Os microrganismos exercem uma influência significativa tanto no eixo HPA como no sistema imunitário, reforçando a ligação entre a MI e a resposta ao stress.⁽²⁷⁾

Estudos indicam que mudanças na abundância relativa de *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* estão associadas às principais características da depressão.⁽²⁸⁾ Estudos realizados em seres humanos demonstraram uma menor abundância de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em pessoas com depressão.⁽²⁹⁾ Num estudo abrangente sobre o papel da MI em distúrbios depressivos, foram examinados 40 pacientes diagnosticados com depressão e comparados com 30 indivíduos saudáveis. Foram excluídos indivíduos com doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade, doença inflamatória intestinal, utilização de antibióticos, probióticos, prebióticos ou sinbióticos no mês anterior à colheita da

amostra fecal. Os autores mostraram que pacientes com depressão aguda apresentavam níveis mais elevados de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, enquanto os níveis de *Firmicutes* estavam significativamente reduzidos.⁽³⁰⁾

O tratamento convencional da depressão abrange a psicoterapia e a farmacoterapia. No entanto, a restauração da MI e das funções do eixo intestino-cérebro através do uso de probióticos, seus metabólitos, prebióticos e uma dieta saudável podem aliviar os sintomas da depressão.⁽¹⁴⁾

6. Modulação da Microbiota Intestinal

6.1 Padrões Alimentares

A composição da MI é maleável e reage rapidamente a alterações nos padrões alimentares.⁽³¹⁾ Para além disso, a alimentação tem sido apontada como um fator de risco modificável e que pode contribuir para a melhoria dos sintomas depressivos.⁽³²⁾

A dieta mediterrânica, caracterizada pelo elevado consumo de frutas, hortícolas, leguminosas, frutos oleaginosos, azeite e peixe, e pelo baixo consumo de carne vermelha, laticínios e gorduras saturadas, é reconhecida pelos seus benefícios para a saúde mental e cognitiva, associando-se a uma maior diversidade microbiana e à presença de bactérias benéficas.⁽²⁵⁾ Foram detetados níveis mais elevados de propionato e butirato fecal em indivíduos com maior adesão à dieta mediterrânica, os quais estavam associados a uma maior diversidade microbiana em comparação com aqueles que consumiam uma dieta ocidental, caracterizada por um elevado consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares refinados.⁽³¹⁾

Por outro lado, padrões alimentares que incluem mais alimentos processados e produtos açucarados estão associados a um risco acrescido de depressão.⁽³³⁾ Uma pesquisa realizada com uma amostra representativa da população portuguesa constatou que seguir um padrão alimentar considerado não saudável, marcado por uma menor ingestão de sopa, frutas, hortícolas, peixe e laticínios, ingestão inadequada de água e uma maior frequência de consumo de carne, estava fortemente ligado à manifestação de sintomas depressivos.⁽³⁴⁾ Para além disso, ratos alimentados com uma dieta rica em colesterol, a curto prazo, demonstraram comportamentos semelhantes aos da ansiedade e depressão, acompanhados por distúrbios no metabolismo lipídico e intolerância à glicose.⁽²⁸⁾

Alguns suplementos alimentares, como os ácidos gordos ómega-3, são usados no tratamento de distúrbios depressivos, mas a maioria dos suplementos alimentares ainda carece de evidência científica no que diz respeito à sua eventual ação benéfica na modulação da MI e consequente melhoria a nível da saúde mental.⁽¹⁹⁾

6.2 Probióticos e psicobióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades suficientes, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro.^(5, 19, 22)

Os probióticos conseguem tolerar o ácido gástrico e os sais biliares, aderir às células epiteliais intestinais do hospedeiro e reduzir a adesão de bactérias patogénicas.⁽²²⁾ Os probióticos são geralmente compostos por misturas de bactérias dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^(22, 35)

O tratamento da depressão e da ansiedade com probióticos foi sugerido pela primeira vez em 1910 e revisto em 2005.⁽¹⁹⁾ Atualmente, os probióticos estão a ser amplamente testados como tratamento complementar de perturbações

psiquiátricas. O termo psicobióticos, surge em 2013 por um grupo de investigadores da *University College Cork* na Irlanda.⁽⁴⁾ Inicialmente referia-se a probióticos que causavam alterações no humor, ansiedade e função cognitiva.⁽⁴⁾ Atualmente, “psicobióticos” inclui todas as intervenções direcionadas à MI, como probióticos e prebióticos, que influenciam a relação entre as bactérias e o cérebro.⁽¹⁹⁾

Os psicobióticos afetam as funções e os comportamentos relacionados com o SNC mediados pelo eixo intestino-cérebro através de vias imunitárias, humorais, neurais e metabólicas, contribuindo para melhorar a função gastrointestinal, bem como para proporcionar efeitos antidepressivos e ansiolíticos.⁽³⁶⁾ Um dos possíveis mecanismos dos efeitos dos psicobióticos é a redução da inflamação de baixo grau, frequentemente observada como uma diminuição nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias circulantes.⁽³⁷⁾ Um mecanismo paralelo subjacente às reduções da inflamação induzidas por psicobióticos é o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10.⁽³⁷⁾ Estudos em humanos demonstraram que certas bactérias, como *Bifidobacterium infantis* e *Lactobacillus GG*, aumentam as concentrações de IL-10.⁽³⁷⁾ Ao reduzir a quantidade total de citocinas pró-inflamatórias ou aumentando as citocinas anti-inflamatórias, os psicobióticos podem diminuir a probabilidade de as citocinas alcançarem o SNC e também a restaurar a permeabilidade da BHE induzida pela inflamação.⁽³⁷⁾

À medida que os investigadores estudam cada vez mais o impacto de diferentes estratégias de intervenção nutricional na modulação da MI e, consequentemente, dos seus metabólitos, não é surpreendente que os alimentos fermentados recebam particular atenção, nomeadamente, o iogurte, o kefir e a

kombucha.^(7, 38) A ingestão de probióticos ativos, principalmente através de alimentos fermentados, demonstrou proporcionar melhorias significativas na permeabilidade intestinal e função de barreira, com efeitos diretos na síndrome metabólica, aterosclerose, doenças inflamatórias intestinais, cancro do cólon e efeitos indiretos na depressão, ansiedade e nos níveis de hormonas do stress.⁽³⁹⁾

Um ensaio clínico randomizado duplamente-cego e controlado por placebo demonstrou que o consumo diário de um leite fermentado, durante 9 semanas, reduziu os níveis séricos de IL-6 em pacientes com depressão ($p < 0.05$). No entanto, não se verificaram diferenças significativas nos sintomas depressivos entre o grupo controlado por placebo e o grupo que recebeu o leite fermentado, tendo-se constatado uma diminuição destes sintomas em ambos.⁽⁴⁰⁾

Por outro lado, os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise sugerem que os probióticos são eficazes no tratamento da depressão apenas quando administrados juntamente com antidepressivos.⁽⁴¹⁾

6.3 Prebióticos

Os prebióticos são polissacarídeos não digeríveis, como oligossacarídeos, frutanos (frutooligossacarídeos, inulina) e galacto-oligossacarídeos (GOS), que podem ser encontrados em frutas e hortícolas como espargos, alho-francês, banana, chicória e cereais como aveia e trigo.^(20, 42) Adicionalmente, os prebióticos estimulam o crescimento e a atividade de bactérias protetoras contra o stress, como *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*.⁽⁴³⁾

Num ensaio clínico randomizado, após 8 semanas do consumo de uma dieta rica em fibras, foi verificado uma melhoria na homeostase da glicose, na inflamação sistémica e no estado emocional dos pacientes com DMT2 (Diabetes Mellitus Tipo 2), enriquecendo microrganismos intestinais benéficos,

nomeadamente, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansias*.⁽⁴⁴⁾ Em roedores, foi demonstrado que os prebióticos GOS aumentam os níveis de BDNF no hipocampo.⁽⁴⁵⁾ Acredita-se que a expressão de BDNF é crucial para a neurogénese contínua no hipocampo adulto e os seus níveis no sangue humano mostraram uma correlação negativa com a gravidade da depressão.⁽⁴⁵⁾

6.4 Transplante fecal

O transplante fecal (TF) consiste na transferência de bactérias fecais de um doador saudável para um indivíduo doente, por colonoscopia, com o objetivo de modificar a MI e tratar a disbiose.^(20, 46) Como tal, o TF tem sido apontado como uma abordagem promissora no tratamento de perturbações psiquiátricas.⁽⁴⁶⁾

6.5 Antibióticos

Embora inicialmente desenvolvidos para combater infeções, os antibióticos são, também, uma ferramenta farmacológica útil para estudar o impacto das alterações da MI no cérebro e no comportamento.⁽²⁰⁾

A evidência atual sugere que alguns antibióticos provocam uma redução considerável na diversidade microbiana intestinal, o que é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da depressão.^(6, 22) Anthony et al. estudaram as alterações na MI de adultos saudáveis, sequenciando o microbioma antes, durante e 6 meses após a administração de quatro tipos comuns de antibióticos, e descobriram uma redução aguda na diversidade de espécies e nas bactérias cultiváveis após o uso dos antibióticos.⁽⁶⁾ Um estudo com crianças em idade pediátrica demonstrou que aquelas que foram tratadas com antibióticos durante o primeiro ano de vida tinham maior probabilidade de sofrer de problemas

comportamentais e depressão, sendo os efeitos evidentes aos três anos de idade.⁽⁴⁷⁾

7. Análise Crítica

Atualmente, a definição de um padrão para uma microbiota saudável em adultos permanece indefinida, dificultada pelas variações interpessoais e intraindividuais da MI.⁽⁴⁸⁾ As intervenções nutricionais direcionadas à modulação da MI estão ainda numa fase inicial de investigação.

Cada vez mais surgem estudos com foco em investigar os efeitos de alimentos específicos, como frutas e hortícolas ricos em fibras prebióticas, na MI humana. Embora esses estudos sejam promissores e ajudem a entender como certos alimentos impactam a saúde, é importante destacar que o ser humano consome uma variedade de alimentos em cada refeição. Como tal, estudar apenas alimentos individuais pode não capturar os efeitos sinérgicos que os componentes nutricionais têm na MI e na saúde geral.⁽²⁵⁾ A evidência atual não suporta a suplementação de nutrientes para prevenir distúrbios depressivos. No entanto, estudos clínicos randomizados sugerem que a dieta mediterrânica pode contribuir para a prevenção e gestão da depressão.⁽³²⁾

No que diz respeito ao uso de psicobióticos, é importante destacar que ainda existem muitas questões em aberto, como a identificação precisa das estirpes bacterianas que trazem benefícios para a saúde mental, bem como a dosagem adequada e a duração ideal da intervenção. Para além disso, a maior parte da investigação com a utilização de psicobióticos é baseada em modelos animais.⁽³⁷⁾ Como tal, são necessários mais estudos em humanos para obter conclusões significativas.

Embora estejam a surgir cada vez mais ensaios clínicos randomizados, é crucial abordar as limitações metodológicas inerentes aos estudos e recolher, simultaneamente, dados de alta qualidade acerca da relação entre a microbiota, o cérebro e o comportamento.⁽⁷⁾ Um obstáculo consiste no facto de os mecanismos precisos subjacentes à fisiopatologia da depressão permanecerem desconhecidos.⁽⁴⁾ Para além disso, a ausência de protocolos padronizados para avaliar a dieta ou realizar intervenções em estudos da MI representa outro grande desafio.⁽⁷⁾

8. Conclusão

Em conclusão, esta revisão destaca a profunda e multifacetada relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental, confirmando a relevância do eixo intestino-cérebro como um elo fundamental nesta conexão.

As evidências sugerem que a composição e o equilíbrio da MI têm um impacto significativo no bem-estar emocional e cognitivo, abrindo portas para novas abordagens terapêuticas que visem a modulação da MI e que parecem passar em grande escala pela adoção do padrão alimentar mediterrânico, pelo consumo de alimentos fermentados ricos em probióticos, pelo consumo de alimentos ricos em fibras prebióticas, limitando, simultaneamente, o consumo de açúcares refinados, alimentos ultraprocessados e carne vermelha. No entanto, para uma compreensão mais aprofundada e a implementação eficaz destas intervenções na prática clínica, são necessários estudos adicionais com maior rigor científico e metodológico. O avanço nesta área promete transformar a forma como entendemos as doenças mentais, promovendo uma abordagem holística e integrada da saúde humana.

9. Referências

1. Constitution of the World Health Organization. 1946. Bull World Health Organ. 2002; 80(12):983-4.
2. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6)
3. Rippe JM. Lifestyle Medicine: The Health Promoting Power of Daily Habits and Practices. *Am J Lifestyle Med*. 2018; 12(6):499-512.
4. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*. 2022; 182:44-56.
5. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019; 38(2):522-28.
6. Dinan K, Dinan T. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. *J Intern Med*. 2022; 292(6):858-69.
7. Ribeiro G, Ferri A, Clarke G, Cryan JF. Diet and the microbiota - gut - brain-axis: a primer for clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022; 25(6):443-50.
8. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1)
9. Aurora R, Sanford T. Host Microbiota Contributes to Health and Response to Disease. *Mo Med*. 2015; 112(4):317-22.
10. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(3):473-93.
11. Góralczyk-Bińkowska A, Szmałda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(19)
12. Moos WH, Faller DV, Harpp DN, Kanara I, Pernokas J, Powers WR, et al. Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *Biores Open Access*. 2016; 5(1):137-45.
13. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4)
14. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*. 2023; 28(7)
15. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(5):765-76.e3.
16. Klimova B, Novotny M, Valis M. The Impact of Nutrition and Intestinal Microbiome on Elderly Depression-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12(3)
17. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 137:105640.
18. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2018; 17(4):28-32.
19. Mörk S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2020; 9(3):171-82.

20. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4):1877-2013.
21. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients.* 2023; 15(21)
22. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1167116.
23. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs.* 2016; 30(11):1019-41.
24. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277:32-48.
25. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr.* 2021; 12(4):1239-85.
26. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 2017; 7:124-36.
27. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Med.* 2016; 8(1):36.
28. Zou L, Tian Y, Wang Y, Chen D, Lu X, Zeng Z, et al. High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *J Affect Disord.* 2023; 327:425-38.
29. Song Z, Song R, Liu Y, Wu Z, Zhang X. Effects of ultra-processed foods on the microbiota-gut-brain axis: The bread-and-butter issue. *Food Res Int.* 2023; 167:112730.
30. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48:186-94.
31. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2020; 134:104621.
32. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021; 79(3):247-60.
33. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017; 15(1):23.
34. Gregório MJ, Rodrigues AM, Eusébio M, Sousa RD, Dias S, André B, et al. Dietary Patterns Characterized by High Meat Consumption Are Associated with Other Unhealthy Life Styles and Depression Symptoms. *Front Nutr.* 2017; 4:25.
35. Alli SR, Gorbovskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(9)

36. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019; 27(3):632-48.
37. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016; 39(11):763-81.
38. Balasubramanian R, Schneider E, Gunnigle E, Cotter PD, Cryan JF. Fermented foods: Harnessing their potential to modulate the microbiota-gut-brain axis for mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024; 158:105562.
39. Bell V, Ferrão J, Pimentel L, Pintado M, Fernandes T. One Health, Fermented Foods, and Gut Microbiota. *Foods.* 2018; 7(12)
40. Zhang X, Chen S, Zhang M, Ren F, Ren Y, Li Y, et al. Effects of Fermented Milk Containing *Lactocaseibacillus paracasei* Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021; 13(7)
41. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *J Clin Med.* 2021; 10(4)
42. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisław GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Biomolecules.* 2021; 11(7)
43. Paiva IHR, Duarte-Silva E, Peixoto CA. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 34:1-18.
44. Chen L, Liu B, Ren L, Du H, Fei C, Qian C, et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1069954.
45. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients.* 2023; 15(8)
46. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016; 14(3):231-7.
47. Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr.* 2017; 106(1):87-94.
48. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 2016; 7(1):11-20.

