

## EIXO ENCÉFALO-INTESTINO: RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E SINTOMAS DEPRESSIVOS

GUT-BRAIN AXIS: RELATIONSHIP BETWEEN GUT MICROBIOME AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

EJE CEREBRO-INTESTINO: RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS

Lúcia Dannielly Antunes Faria<sup>1</sup>

Luccas Paulo Oliveira Gomes<sup>2</sup>

Danilo Duarte Costa<sup>3</sup>

**RESUMO:** A depressão é um transtorno do humor que afeta importante parcela da população e cursa com comprometimento de funções sociais, cognitivas, laborais e interpessoais. É possível que alterações da microbiota intestinal possa se correlacionar ao desenvolvimento de sintomas depressivos, envolvendo disfunções do eixo encéfalo-intestino e modulações da microbiota. O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre a desregulação do eixo encéfalo-intestino e o desenvolvimento de sintomas depressivos, considerando o papel do microbioma gastrointestinal. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura e foi guiado pela questão-chave: "As desregulações do eixo cérebro-intestino se correlacionam com o desenvolvimento de sintomas depressivos?" A coleta de dados incluiu artigos indexados nas bases de dados PubMed e BVS nos últimos dez anos. A revisão da literatura incluiu a análise de 32 estudos que abordaram a relação entre o eixo encéfalo-intestino e a depressão. Os resultados destacam a importância da microbiota gastrointestinal na regulação do humor e do comportamento emocional. Alterações na composição da microbiota estão associadas a sintomas depressivos, e a modulação da microbiota através da dieta e de intervenções específicas pode ter efeitos benéficos no tratamento da depressão. Os achados dos estudos discutidos nesta revisão demonstram relação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso, observando-se comportamentos depressivos e ansiosos entre alguns pacientes com disbiose.

2610

**Palavras-chave:** Depressão. Eixo Encéfalo-Intestino. Microbioma Gastrointestinal.

<sup>1</sup>Médica pela Faculdades Unidas do Norte de Minas – Funorte.

<sup>2</sup>Médico pela Faculdades Unidas do Norte de Minas – Funorte.

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina. Universidade Estadual de Montes Claros. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7636-9803>.

**ABSTRACT:** Depression is a mood disorder that affects a significant portion of the population and leads to impairment of social, cognitive, work and interpersonal functions. It is possible that alterations in the intestinal microbiota may be correlated with the development of depressive symptoms, involving dysfunctions of the brain-gut axis and microbiota modulations. The aim of this study was to analyze the relationship between dysregulation of the brain-gut axis and the development of depressive symptoms, considering the role of the gastrointestinal microbiome. This is a systematic review of the literature and was guided by the key question: "Do dysregulations of the brain-gut axis correlate with the development of depressive symptoms?" Data collection included articles indexed in the PubMed and BVS databases in the last ten years. The literature review included the analysis of 32 studies that addressed the relationship between the brain-gut axis and depression. The results highlight the importance of the gastrointestinal microbiota in the regulation of mood and emotional behavior. Changes in the composition of the microbiota are associated with depressive symptoms, and modulating the microbiota through diet and specific interventions may have beneficial effects in the treatment of depression. The findings of the studies discussed in this review demonstrate a relationship between the intestinal microbiota and the nervous system, with depressive and anxious behaviors observed among some patients with dysbiosis.

**Keywords:** Depression. Brain-Gut Axis. Gastrointestinal Microbiome.

**RESUMEN:** La depresión es un trastorno del estado de ánimo que afecta a una parte importante de la población y conduce a un deterioro de las funciones sociales, cognitivas, laborales e interpersonales. Es posible que los cambios en la microbiota intestinal se correlacionen con el desarrollo de síntomas depresivos, que implican disfunciones del eje cerebro-intestinal y modulaciones de microbiota. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la desregulación del eje cerebro-intestino y el desarrollo de síntomas depresivos, considerando el papel del microbioma gastrointestinal. Esta es una revisión sistemática de la literatura y se guió por la pregunta clave: "¿Se correlacionan las desregulaciones del eje cerebro-intestino con el desarrollo de síntomas depresivos?" La recolección de datos incluyó artículos indexados en las bases de datos PubMed y VHL en los últimos diez años. La revisión de la literatura incluyó el análisis de 32 estudios que abordaron la relación entre el eje cerebro-intestino y la depresión. Los resultados resaltan la importancia de la microbiota gastrointestinal en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento emocional. Los cambios en la composición de la microbiota están asociados con síntomas depresivos, y la modulación de la microbiota a través de la dieta e intervenciones específicas puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la depresión. Los hallazgos de los estudios discutidos en esta revisión demuestran una relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso, observándose conductas depresivas y ansiosas entre algunos pacientes con disbiosis.

**Palabras clave:** Depresión. Eje cerebro-intestino. Microbioma gastrointestinal.

## INTRODUÇÃO

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) promoveu a Pesquisa Nacional de Saúde em 2013 que identificou prevalência do diagnóstico de depressão em 7,6% dos adultos brasileiros (THEME FILHA et al., 2015). No mundo, a depressão afeta mais de 350 milhões de

peçoas, sendo considerada a 4ª principal causa de incapacidade por doença crônica, levando a diversos encargos econômicos, devido à elevada carga total da doença e aos anos vividos com incapacidade, representando, dessa forma, um grave problema de saúde pública (LEDFORD, 2014; FRIEDRICH, 2017).

A etiopatogenia da depressão é complexa, multifatorial e ainda não completamente reconhecida. Entretanto, estudos recentes demonstraram importante contribuição do eixo encéfalo-intestino, da microbiota gastrointestinal e da dieta no desenvolvimento de comportamentos e sintomas depressivos (CHEUNG et al., 2019; BEAR et al., 2020; DU et al., 2020; EVRENSEL; CEYLAN, 2015). Nesse sentido, é posto que o cérebro e a microbiota gastrointestinal apresentariam uma via dupla de interação, na medida em que um poderia influenciar o outro por meio do eixo microbioma-intestino-cérebro, do inglês *microbiome-gut-brain axis* (MGBA) (FARZI et al., 2019).

A flora intestinal corresponde aos microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, cujo predomínio é de espécies benéficas ao hospedeiro. Dessarte, a microbiota gastrointestinal poderia ser entendida como o genoma coletivo resultado da evolução e da pressão seletiva imposta entre os microrganismos simbióticos e as células humanas, desempenhando, portanto, papel essencial na manutenção da saúde (DU et al., 2020). Além disso, considera-se que existam cerca de  $10^{14}$  células microbianas no trato gastrointestinal humano (SEKIROV, 2010), cuja maioria (70-75%) pertenceria aos filos Bacteroidetes e Firmicutes (FOSTER; NEUFELD, 2013).

Paralelamente, o microbioma gastrointestinal pode ser modulado pela dieta e, por conseguinte, estudos apontam influência da dieta no comportamento emocional e em processos neurológicos envolvidos com o humor e o afeto, tendo em vista a ampla contribuição do microbioma nas interações responsáveis pela afetividade (ORIACH et al., 2016). Outrossim, é importante pontuar que alguns estudos indicam maior incidência de sintomas depressivos entre indivíduos cuja alimentação é de baixa qualidade, isto é, rica em produtos alimentares ultraprocessados, doces e gordurosos, grãos refinados, frituras, carne vermelha, laticínios ricos em gordura e que apresentam baixa ingestão de frutas e vegetais (BEAR et al., 2020; RUUSUNEN et al., 2014). Não obstante, diversos outros fatores podem influenciar a microbiota como idade, uso de medicamentos, localidade, via de parto e amamentação (DU et al., 2020; DASH, 2015).

Adicionalmente, ampla gama de elementos pode participar da etiopatogenia da depressão relacionada à disfunção do eixo microbioma-intestino-cérebro (MGBA), de modo

que o desenvolvimento de sintomas depressivos é modulado pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), pelo sistema nervoso central (SNC), pelo sistema nervoso entérico (ENS), pelo sistema imunológico, bem como classicamente descrito, pelos neurotransmissores (aminas biogênicas), receptores e reguladores neurais, além das contribuições das barreiras hematoencefálica e mucosa intestinal (KUNDU et al., 2017).

Sabe-se que a microbiota é extremamente importante para a manutenção da saúde dos indivíduos, entretanto seu papel na patogênese de diversas doenças neurológicas ou neuropsiquiátricas nem sempre é levado em consideração, levando-a a ser considerada um órgão negligenciado (O'HARA; SHANAHAN, 2006). Diante disso, é preciso investigar melhor se a disfunção do eixo microbioma-intestino-cérebro pode se correlacionar ao desenvolvimento de transtorno depressivo e os mecanismos desse processo. Assim, o objetivo deste estudo é analisar a relação entre a desregulação do eixo encéfalo-intestino e o desenvolvimento de sintomas depressivos, considerando o papel do microbioma gastrointestinal.

## MÉTODOS

### Caracterização do estudo

Trata-se de revisão sistemática da literatura, composta das seguintes etapas: elaboração de pergunta norteadora “as desregulações do eixo encéfalo-intestino se correlacionam ao desenvolvimento de sintomas depressivos?”; busca dos dados na literatura médica; coleta dos dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão.

2613

### Procedimentos

A revisão sistemática da literatura é compreendida pelas etapas de busca, seleção, avaliação, análise e síntese dos achados indicados nos artigos científicos relacionados ao tema. Nesse sentido, para isso, realizou-se ampla pesquisa nas bases de dados *PubMed* e *BVS*. A busca dos dados foi realizada por meio de descritores e termos de entrada descritos no *DeCS/MeSH*, associados aos operadores booleanos: ((*depression* OR "*depressive disorder*" OR "*Depressive Symptoms*") AND ("*brain-gut axis*" OR "*Microbiota-Gut-Brain Axis*" OR *microbiota*) AND ("*Gastrointestinal Microbiome*" OR "*Microflora, Gut*" OR "*Gut Microbiota*")). A busca foi filtrada de acordo com a disponibilidade dos textos completos e realizada nos campos título, resumos e descritores. Filtrou-se, ainda, de acordo com a data de publicação, visto que só foram selecionados estudos publicados nos últimos 10 anos.

A avaliação dos estudos foi feita em dois momentos: no primeiro momento, foram selecionados pela leitura de seus títulos e, posteriormente, pela leitura de seus resumos. Na avaliação, considerou-se o assunto, tema e objetivos descritos nos resumos e aqueles que não condiziam com o objetivo desta pesquisa e pergunta norteadora foram excluídos.

Foram incluídos artigos científicos condizentes ao objetivo desta pesquisa e que se referiam à depressão unipolar. Os artigos selecionados neste momento foram incluídos para avaliação na íntegra. Os artigos selecionados após leitura integral passaram a compor os resultados e foram discutidos seus achados. Outros estudos foram adicionados à posteriori como complementares à fundamentação teórica do tema pesquisado, compondo os resultados discutidos.

Assim, a partir da pesquisa nas bases de dados, resultou-se na identificação de 1215 artigos que, então, foram filtrados consoante idiomas inglês e português, presença dos descritores nos campos de título e resumos, disponibilidade dos textos completos e gratuitos, assim como publicação nos últimos 10 anos. Posteriormente, resultou-se em 734 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos e aplicados os critérios de exclusão, selecionando-se apenas os estudos que abordassem a temática proposta e contemplassem o objetivo. Assim, estudos que não abordassem diretamente depressão unipolar, eixo encéfalo-intestino e microbiota intestinal foram excluídos nesta etapa. Logo, ficaram 106 estudos cuja avaliação resultou em 32 estudos para composição dos resultados.

2614

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) é um importante distúrbio da saúde mental, visto sua grande prevalência e impactos associados, afetando cerca de 300 milhões de pessoas no mundo (CHEUNG et al., 2019). É considerado uma doença psiquiátrica comum e debilitante, marcada pelo humor deprimido e pela anedonia, além da alteração de apetite, distúrbios do sono, retardo ou agitação psicomotora, fadiga, sentimentos negativos como de culpa, perda da concentração e ideação suicida (KUNUGI, 2021).

Ademais, estima-se que cerca de 15-20% das pessoas vão apresentar um episódio de distúrbio da saúde mental como um episódio depressivo ou transtorno de ansiedade durante sua vida, colaborando para a grande carga da doença e suas repercussões individuais e sociais (BEAR et al., 2020).

A patogênese da depressão é complexa e multifatorial, envolvendo uma série de fatores genéticos, ambientais, neurobiológicos e sociais. É posto que a depressão apresenta certo componente genético. Fatores relacionados ao desequilíbrio neuroquímico e à disfunção da estrutura e função cerebral também são citados como contribuintes para o desenvolvimento de sintomas depressivos (KUNUGI, 2021; OGAWA; TSUCHIMINE; KUNUGI, 2018). Nesse sentido, situa-se a hipótese das monoaminas, em que alterações na neurotransmissão da serotonina, noradrenalina ou dopamina culminam no desenvolvimento de sintomas depressivos. Por conseguinte, um importante foco de tratamento da doença consiste no uso de medicamentos antidepressivos que atuam no aumento desses neurotransmissores ou na ação dos receptores desses neurotransmissores nas fendas sinápticas (OGAWA; TSUCHIMINE; KUNUGI, 2018).

Disfunção de certas regiões cerebrais como córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala são relacionadas à depressão. Tais alterações funcionais podem comprometer o processamento central de emoções, as funções cognitivas, bem como as respostas condizentes ao enfrentamento de problemas e ao estresse, por conseguinte, propiciando o surgimento de sintomas depressivos (OPEL et al., 2019).

Adicionalmente, é visto que o TDM guarda importante correlação com o estresse crônico, o que demonstra participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nos comportamentos associados ao humor. Ademais, cursa, ainda, com aumento de marcadores inflamatórios periféricos, com subsequente estado de propensão neuroinflamatória, posto que foi identificado aumento nos níveis de IL-6 no líquido cérebro-espinal de pacientes com transtorno depressivo maior (WANG; MILLER, 2018; TROUBAT et al., 2021).

É preciso pontuar, igualmente, a contribuição dos fatores sociais para o desenvolvimento dos sintomas depressivos, como a presença de estresse crônico, trauma, experiências de infância adversas, discriminação e isolamento social, assim como eventos de vida negativos. Posto isto, há demonstração de interações entre fatores genéticos e ambientais, tendo em vista que polimorfismos genéticos podem tornar os indivíduos suscetíveis mais frágeis aos psicossociais, como os eventos de vida negativos e estresse crônico, aumentando o risco para depressão (BURMEISTER; SEIN, 2021).

Diversos estudos sugerem, ainda, participação do eixo encéfalo-intestino para o desenvolvimento de sintomas depressivos, visto que alterações na composição da microbiota

intestinal associa-se com comportamentos depressivos (LACH et al., 2018; MOLONEY et al., 2014; VALLES-COLOMER et al., 2019).

### **Eixo Encéfalo-Intestino-Microbiota**

O eixo encéfalo-intestino-microbiota se refere à comunicação bidirecional existente entre a microbiota intestinal, que pode ser entendida como a coleção de microrganismos residentes no trato gastrointestinal, e o sistema nervoso, denotado pelo cérebro. Assim, tal eixo envolve microrganismos e seus metabólitos produzidos e suas conexões com sistemas nervoso, hormonal e imune (VALDES et al., 2018).

A microbiota gastrointestinal apresenta uma relação simbiótica com o corpo humano, provendo funções essenciais como metabolismo de nutrientes, proteção imune contra microrganismos patogênicos, regulação imune e manutenção da integridade da mucosa intestinal.

Desse modo, pode ser vista como um ecossistema dinâmico e hipervariável entre indivíduos, sofrendo influência de fatores como dieta, genética, ambiente e estilo de vida (VALDES et al., 2018). Alterações de sua composição e função é denominada disbiose e impacta no estado de saúde do indivíduo, favorecendo o surgimento de diversas doenças gastrointestinais, autoimunes e neuropsiquiátricas (LIU et al., 2023).

2616

Atualmente, o eixo encéfalo-intestino-microbiota representa um sistema que possui interações com o sistema nervoso central (SNC), com sinalizações químicas e endócrinas, regulação imunológica, efeitos metabólicos e funções de barreira no cérebro e no intestino, sendo que a coordenação dessas funções desempenha importante papel na manutenção da saúde do indivíduo (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021; MAIUOLO et al., 2021).

### **Microbiota gastrointestinal e desenvolvimento de sintomas depressivos**

Os estudos revisados demonstraram uma inter-relação entre os sintomas depressivos e o eixo encéfalo-intestino-microbiota, apesar de que tais pesquisas continuam em desenvolvimento, demonstrando, assim, que tais achados não estão completamente definidos.

Foram expostos alguns mecanismos entre a disbiose intestinal e depressão, como a disfunção neuroquímica associada à alteração na produção de neurotransmissores como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Ademais, há um estado inflamatório com ativação do sistema imune, visto que a disbiose pode levar ao aumento da

permeabilidade intestinal, permitindo que os produtos bacterianos avancem no sistema circulatório, produzindo uma resposta inflamatória crônica de baixo grau, que, por sua vez, altera a resposta ao estresse e o estado de humor do indivíduo (ZHENG et al., 2016; KUNUGI, 2021; LIU et al., 2023).

Um estudo analisou a composição do microbioma intestinal e a autopercepção de qualidade de vida e de sintomas depressivos (VALLES-COLOMER et al., 2019), foi evidenciado que a microbiota intestinal é componente importante da qualidade de vida. Adicionalmente, diversas espécies de micróbios específicos foram correlacionadas aos sintomas depressivos. *Coprococcus* spp. e *Dialister* associaram-se significativamente com baixos níveis de sintomas depressivos, visto que baixos níveis de *Coprococcus* spp. foram encontrados nos indivíduos com níveis elevados de depressão, enquanto altos níveis de *Dialister* spp. foram encontrados em indivíduos com baixos níveis de sintomas depressivos. O estudo, todavia, não reportou espécies associadas com sintomas depressivos elevados.

Ademais, em análise da composição da microbiota intestinal de indivíduos com TDM, identificou-se que espécies *Faecalibacterium* estavam significativamente reduzidas nos indivíduos com TDM, quando comparados aos controles (JIANG et al., 2015). Logo, níveis mais baixos de *Faecalibacterium* foram associados a níveis mais elevados de sintomas depressivos. Outrossim, as modificações na composição da microbiota intestinal e nos ácidos graxos de cadeia curta derivados do microbioma gastrointestinal, assim como D-aminoácidos e outros metabólitos, podem influenciar na alteração de sinais imunoneurais químicos, acarretando no desenvolvimento de depressão.

Ainda, foi percebido que a disbiose leva a alterações no comportamento, induzindo comportamentos depressivos, conforme identificado em um estudo realizado com animais que passaram por uso de antibiótico e posteriormente transplante fecal (ZHENG et al., 2016). Identificou-se, também, que a disbiose leva a disruptura do metabolismo do triptofano, levando a alterações nos níveis de neurotransmissores como a serotonina. Nesse sentido, a influência metabólica foi exposta como um eixo potencial ligando o remodelamento do microbioma intestinal aos comportamentos depressivos.

É preciso pontuar que a relação entre microbiota intestinal e depressão é complexa e está sendo explorada recentemente. Os estudos não demonstraram de forma consistente alguma espécie específica em que seus níveis mais elevados estivessem correlacionados aos níveis mais elevados de sintomas depressivos. Dessa forma, observa-se a necessidade de aprofundamento

nas pesquisas de composição da microbiota de indivíduos com TDM, considerando, por outro lado, o fato de que o microbioma intestinal é altamente diverso e hipervariável entre diferentes indivíduos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo evidenciou que existe uma relação complexa e multifatorial entre a microbiota intestinal e os sintomas depressivos, embora os achados dos estudos ainda não estejam totalmente definidos. A disbiose da microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos por diversos mecanismos, como disfunção neuroquímica, inflamação, alteração da resposta imune e alterações metabólicas. Vários estudos identificaram espécies microbianas específicas que estão associadas a sintomas depressivos, como níveis reduzidos de *Faecalibacterium*.

Diante disso, é visto que a microbiota intestinal desempenha um papel significativo no desenvolvimento dos sintomas depressivos, sugerindo que possíveis intervenções direcionadas à microbiota intestinal podem ser uma abordagem promissora para o tratamento da depressão. Adicionalmente, considerando a escassez de estudos específicos, mais pesquisas são necessárias para entender completamente a complexa relação entre a microbiota intestinal e a depressão.

2618

## REFERÊNCIAS

- BEAR, T. L. K. et al. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. **Advances in Nutrition**, v. 11, n. 4, p. 890-907, 2020.
- BURMEISTER, M.; SEN, S. Genetic interactions with stressful environments in depression and addiction. **BJPsych Advances**, v. 27, n. 3, p. 153-157, 2021.
- CHEUNG, S. G. et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 34, 2019.
- DASH, S. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 1-6, 2015.
- DU, Y. et al. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. **Heliyon**, v. 6, n. 6, e04097, 2020.
- EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. The gut-brain Axis: the missing link in depression. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 13, n. 3, p. 239-244, 2015.
- FARZI, A. et al. Diabesity and mood disorders: multiple links through the microbiota-gut-brain axis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 66, p. 80-93, 2019.

- FILHA, M. M. Theme et al. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, Suplemento 2, p. 83-96, 2015.
- FOSTER, J. A.; NEUFELD, K. A. M. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.
- FRIEDRICH, M. J. Depression is the leading cause of disability around the world. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 15, p. 1517, 2017.
- JIANG, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, p. 186-194, 2015.
- KUNDU, P. et al. Our gut microbiome: the evolving inner self. **Cell**, v. 171, n. 7, p. 1481-1493, 2017.
- KUNUGI. Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 77, n. 2, p. 11-20, 2021.
- LACH, G. et al. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 36-59, 2018.
- LEDFORD, H. Medical research: if depression were cancer. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 182-184, 2014.
- LIU, L. Gut microbiota and its metabolites in Depression: from pathogenesis to treatment. **eBioMedicine**, v. 90, 104527, 2023.
- MAIUOLO, J. et al. The contribution of Gut Microbiota-Brain Axis in the Development of Brain Disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 616883, 2021.
- MARGOLIS, K. G.; CRYAN, J. F.; MAYER, E. A. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1486-1501, 2021.
- MOLONEY, R. D. et al. The microbiome: stress, health, and disease. **Mammalian Genome**, v. 25, n. 1-2, p. 49-74, 2014.
- OGAWA, S.; TSUCHIMINE, S.; KUNUGI, H. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in Depressive Disorder: A meta-analysis of historic evidence. **Journal of Psychiatric Research**, v. 105, p. 137-146, 2018.
- O'HARA, A. M.; SHANAHAN, F. The gut flora as a forgotten organ. **EMBO Reports**, v. 7, n. 7, p. 688-693, 2006.
- OPEL, N. et al. Brain functional connectivity patterns in individuals at high risk for developing bipolar disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 160-169, 2019.
- ORIACH, C. S. et al. Food for thought: the role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. **Clinical Nutrition Experimental**, v. 6, p. 25-38, 2016.

RUUSUNEN, A. et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. **Journal of Affective Disorders**, v. 159, p. 1-6, 2014.

SEKIROV, I. Gut microbiota in health and disease. **Physiology Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859-904, 2010.

TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 151-171, 2021.

VALDES, A. M. et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **British Medical Journal**, v. 361, k2179, 2018.

VALLES-COLOMER, M. et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 4, p. 623-632, 2019.

WANG, A. K.; MILLER, B. J. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 1, p. 75-83, 2018.

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