

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



O Microbioma Gastrointestinal e a Saúde Mental

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Inês Cristóvão Alves Fernandes da Silva

Artigo de Revisão Bibliográfica do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária
submetida à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



O Microbioma Gastrointestinal e a Saúde Mental

Inês Cristóvão Alves Fernandes da Silva

Estudante do 5º ano curso de Mestrado integrado em Medicina Dentária

da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

mimd10067@fmd.up.pt

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Orientador

Maria Benedita Almeida Garrett de Sampaio Maia Marques

(Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

Coorientador

Maria de Lurdes Ferreira Lobo Pereira

(Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

Artigo de Revisão Bibliográfica do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária
submetida à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Agradecimentos

À minha orientadora, Maria Benedita Almeida Garrett de Sampaio Maia Marques, e à minha coorientadora Maria de Lurdes Ferreira Lobo Pereira, pela aceitação em orientar esta monografia, bem como pela sua disponibilidade e conhecimento, fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, que trazem a leveza em gargalhadas e tornam suaves os dias mais difíceis.

À Samyra, a melhor binómia que o destino aleatoriamente me ofereceu, a outra metade da minha laranja profissional, por ter tentado, ainda que sem resultado, ensinar a sua leveza. Tornou-se a irmã mais velha que nunca tive.

Ao Tomás, à Diana e à Cláudia, que tão franca e altruistamente foram e são a minha segunda família.

À Catarina, terapeuta da alma, para quem a distância nunca é um problema e me mostra a facilidade das amizades bonitas.

A “Elas”, que me conhecem até ao último cabelo, por serem uma constante, desde sempre e para sempre.

Ao Miguel, pela capacidade de autorrecriação, insaciabilidade e coragem.

À minha irmã que, apesar de tudo, é a pessoa em quem mais penso.

Ao meu avô, que desde pequenina, com as suas histórias me mostrou que o mundo é pequeno e dos que se esforçam.

Às mulheres da minha vida, a minha avó, moderna na sua época, que sempre me disciplinou e ensinou que o coração de avó não tem limites; À minha mãe, que me emociona os olhos e aperta o peito em cada momento em que a tenho de descrever, me mostra todos os dias que não há ninguém no mundo mais forte que ela. Guerreira na forma de viver e sentir, é o meu ídolo. Que Deus me dê dias para lhe agradecer tudo o que faz tão puramente por nós.

Por fim, a todos os que muitas vezes, como eu, se sentem presos dentro da própria cabeça, asfixiados de si mesmos.

Resumo

Introdução: O microbioma gastrointestinal tem ganhado importância à medida que surgem estudos que demonstram o seu papel fulcral na comunicação bidirecional entre o cérebro e o trato gastrointestinal. As doenças psicológicas e neurodegenerativas afetam cada vez mais pessoas e a sua gênese parece ter a influência do microbioma gastrointestinal.

Objetivo: Esta revisão bibliográfica tem como objetivo explorar o papel do microbioma gastrointestinal na comunicação entre o cérebro e o trato gastrointestinal, bem como no desenvolvimento de distúrbios do foro psicológico e neurodegenerativo.

Materiais e métodos: Para a realização desta revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas nas bases de dados como a Pubmed, Science direct e Google scholar, considerando o período temporal de publicação entre os anos 2007 e 2017. Foram utilizadas as palavras-chave: gut, microbiome, microbiota, dysbiosis, neuro diseases, neurologic diseases, neurodegenerative diseases, depression, autism, schizophrenia, alzheimer, parkinson.

Resultados: O estilo de vida ocidental está a modificar drasticamente a microbiota gastrointestinal, originando desequilíbrios no microbioma gastrointestinal (disbiose), o que põe em risco a integridade da barreira epitelial do intestino. Desta forma abre-se uma entrada a microrganismos patogénicos e produtos do seu metabolismo que podem estar na origem dos distúrbios de humor, esquizofrenia, autismo, doença de alzheimer e doença de Parkinson. A microbiota pode ser modulada através de suplementos e medicamentos.

Conclusão: A grande maioria dos estudos que surgem na atualidade sugerem que a disbiose do microbioma gastrointestinal tem uma forte influência na saúde mental. Entender os mecanismos subjacentes à disbiose microbiana pode ser importante para a descoberta de soluções terapêuticas para as doenças psicológicas e neurodegenerativas.

Abstract

Introduction: The gut microbiome has been gaining importance as studies emerge that demonstrate its central role in the gut-brain axis. Psychological and neurodegenerative diseases affect more and more people and their genesis seems to have the influence of the gut microbiome.

Objectives: This literature review aims to explore the role of the gastrointestinal microbiome in the communication between the brain and the intestine, as well as in the development of psychological and neurodegenerative disorders.

Materials and Methods: Literature from databases such as Pubmed, Science direct and Google school were searched, between 2007 and 2017, with the following keywords: gut, microbiome, microbiota, dysbiosis, neuro diseases, neurologic Diseases, neurodegenerative diseases, depression, autism, schizophrenia, alzheimer, parkinson.

Results: Western lifestyle is drastically modifying the gut microbiota, leading to changes in the gut microbioma (dysbiosis), which endangers the integrity of the intestinal epithelial barrier. This opens an entrance to pathogens that may be the source of mood disorders, schizophrenia, autism, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The microbiota can be modulated through supplements and medications.

Conclusion: The vast majority of current studies suggest that the dysbiotic gut microbiome has a strong influence on mental health. Understanding the mechanisms underlying the development of dysbiosis may help to find therapeutic solutions for psychological and neurodegenerative disorders.

Lista de abreviaturas

AGCC- Ácidos Gordos de Cadeia Curta

ApoE- Apolipoproteína E

BHE- Barreira Hematoencefálica

CEE- Células Enteroendócrinas

CCK- Colecistocinina

DA- Doença de Alzheimer

DNA- Ácido Desoxirribonucléico

DP- Doença de Parkinson

FFAR3- *Free Fatty Acid Receptor 3*

GABA- Ácido Gama Aminobutírico

GF- *Germ-free*

GLP1- Péptido *Glucagon-like 1*

HHA- Eixo Hipotálamo-hipofisário-adrenal

LPS- Lipopolíssacarídeo

IL1 β - Interleucina 1 β

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

NTS- Núcleo do Trato Solitário

PYY- Peptídeo YY

SNC- Sistema Nervoso Central

SO- Stress Oxidativo

TGI- Trato Gastrointestinal

TLR- *Toll-like receptor*

TLR4- *Toll-like receptor 4*

TNF α - Fator de Necrose Tumoral

Índice

Resumo	II
Abstract.....	III
Lista de abreviaturas	IV
Introdução.....	1
Eixo microbiota-TGI-cérebro.....	5
Resposta Imune.....	5
Nervo Vago.....	6
Ácidos Gordos de cadeia-curta(AGCC).....	7
Triptofano.....	8
Sinalização enteroendócrina	9
Eixo Microbiota-TGI-Cérebro e a saúde mental.....	10
Depressão e outros distúrbios do humor	10
Esquizofrenia	11
Autismo	12
Doença de Alzheimer (DA).....	13
Doença de Parkinson (DP).....	14
Manipulação da Microbiota	17
Probióticos	17
Pré-bióticos	18
Pós-bióticos.....	18
Antibióticos.....	18
Carvão ativado.....	19
Transplante de microbiota fecal	19
Conclusão.....	20
Referências bibliográficas.....	21
ANEXOS	24

Introdução

A microbiota define-se como a comunidade ecológica de microrganismos (comensais, simbióticos e patogénicos) que habitam o nosso corpo, sendo a microbiota gastrointestinal a maior comunidade microbiana a habitar o Ser Humano.(1, 2) O microbioma gastrointestinal refere-se à totalidade de informação genética contida em todos os genomas de todos os organismos que habitam o trato gastrointestinal humano. O microbioma humano compreende cem vezes mais genes que DNA do ser humano, contribuindo de forma significativa para o metabolismo e fisiologia do hospedeiro, resultando numa intrincada relação simbiótica.(3, 4) Os Projetos do Genoma Humano e do Microbioma Humano revelaram a reduzida quantidade de genes codificantes do genoma do ser-humano, especulando-se, assim, que a sua complexidade fisiológica e comportamental dependa em muito da microbiota que o habita.(5) Assim, o Genoma que regula o Homem é maior que a informação contida nas nossas células, incluindo também a informação genética do nosso microbioma.(6)

O microbioma sofre variações interindividuais muito marcadas, sendo o ambiente do hospedeiro, bem como a dieta e o genoma do mesmo, fatores preponderantes na sua composição. Contudo parece haver um microbioma comum que codifica funções comuns.(3)

A maioria destes genes codificam enzimas e proteínas com papel estrutural importante no funcionamento das células dos mamíferos, sendo que desta forma pode ser visto como um biorreator que regula a fisiologia e o metabolismo do hospedeiro. A síntese de uma parte significativa das substâncias químicas que circulam no sangue é produzida pelo microbioma humano e posteriormente são modificadas pelo hospedeiro, tendo as mesmas um papel importante na resposta neuroendócrina e comportamento dos mamíferos.(5)

A primeira exposição significativa da criança à microbiota materna é feita aquando da passagem pelo canal vaginal no parto.(7) Esta colonização tem um papel fundamental no desenvolvimento cerebral nas primeiras semanas pós-natais. A microbiota pós-natal vai ser

influenciada por muitos fatores, como a dieta, a utilização de antibióticos e o ambiente que rodeia o hospedeiro, sendo um forte exemplo disto, o facto da microbiota de bebés alimentados artificialmente ser mais diversificada, com mais espécies *Clostridium*, *Bacteroides* e *Enterobacteriaceae*.(8, 9)

A colonização bacteriana ocorre em paralelo com o desenvolvimento cognitivo, que parece ser muito dependente da primeira e dos seus metabolitos. Como será explorado mais à frente, os dois principais determinantes da composição da microbiota no recém-nascido são o tempo de gestação e o tipo de parto. (6)

A composição da microbiota individual adulta depende do tipo de parto (8, 9), predisposição genética, idade, nutrição, atividade física, fatores ambientais, stress, infeções, outras doenças e do uso de antibióticos. A disbiose gastrointestinal – a desregulação da microbiota gastrointestinal - contribui para a patogénese de doenças gastrointestinais, especialmente porque uma parte significativa da regulação do sistema imune é feita pela microbiota.(10)

As bactérias simbióticas evoluíram para utilizarem hidratos de carbono complexos e processá-los em ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), para posteriormente serem absorvidos por outras bactérias intestinais. (11) Contudo, a dieta do mundo ocidental moderno está cada vez mais pobre em fibra, ou seja, polissacarídeos vegetais complexos, o que leva a perda de muitas espécies bacterianas.(11)

A manutenção de um microbioma eubiótico - microbiota em equilíbrio com o hospedeiro - é uma capacidade do trato gastrointestinal (TGI), fulcral para o neurodesenvolvimento. Os sintomas típicos comportamentais e fisiológicos dos distúrbios associados ao neurodesenvolvimento podem ser modulados pela reconfiguração da microbiota(12), facto confirmado por estudos realizados em animais que nascem em ambiente estéril (“Germ-free”, GF) que são posteriormente expostos a antibióticos, bactérias patogénicas e probióticas.(13)

O trato digestivo é um canal contínuo que se estende desde a cavidade oronasal até ao ânus. As bactérias comensais transformam o que comemos em metabolitos que atingem a corrente circulatória.(14) O microbioma do TGI pode conter microrganismos com potencial mais protetor ou mais nefasto para a saúde humana (Figura 1).

Esta revisão bibliográfica incidirá sobre o papel do microbioma gastrointestinal no desenvolvimento de doenças psicológicas e neurodegenerativas, sendo para isso importante perceber o seu papel na comunicação entre o sistema gastrointestinal e o cérebro, bem como qual é o nosso papel sobre a manutenção do equilíbrio da nossa microbiota, para assim prevenirmos ou revertermos situações que alterem o nosso estado de saúde.

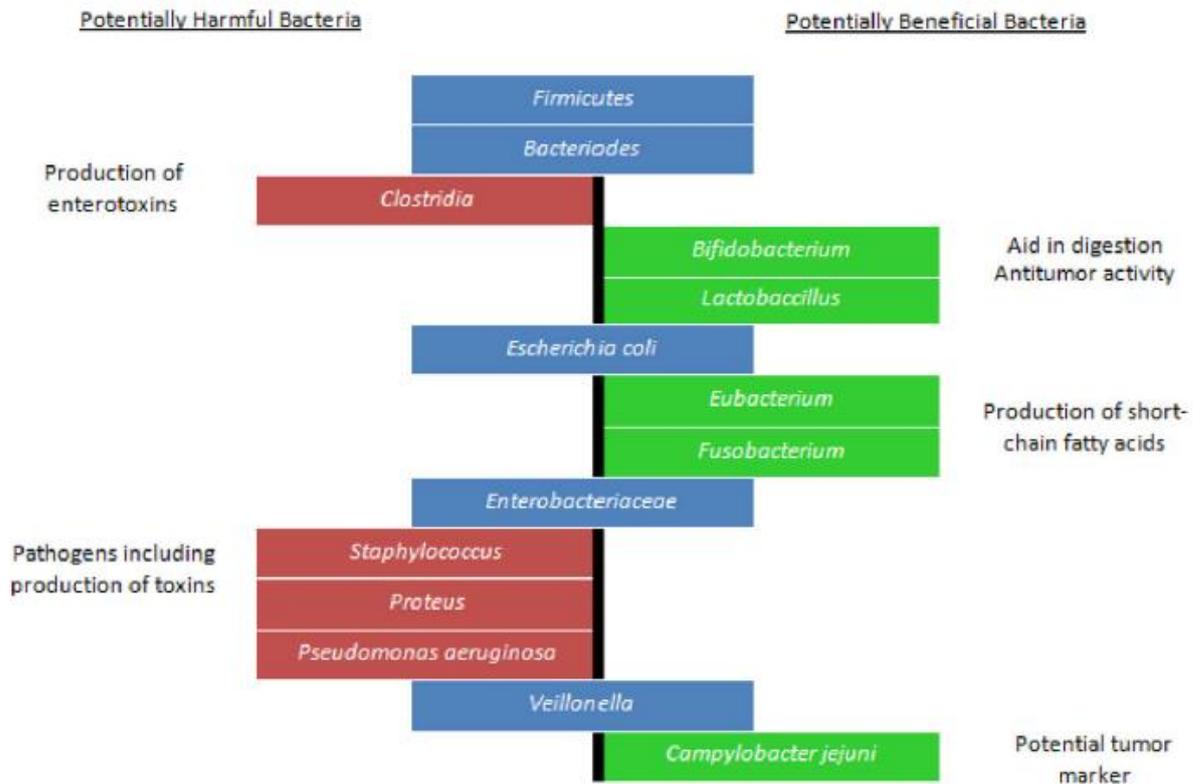


Figura 1-Representação esquemática dos possíveis efeitos nefastos e benéficos das bactérias do microbioma gastrointestinal. (1)

Materiais e métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas nas bases de dados como a Pubmed, Science direct e Google scholar. Foram utilizadas as palavras-chave: *gut microbiome, microbiota, dysbiosis, neuro diseases, neurologic diseases, neurodegenerative diseases, depression, autism, schizophrenia, alzheimer, parkinson*.

A tipologia dos artigos selecionados para a elaboração deste trabalho incluiu artigos de revisão bibliográfica, revisões sistemáticas, artigos tipo “relato de caso clínico”, artigos de ensaios clínicos simples e ensaios clínicos controlado aleatorizado, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foi estipulado um limite temporal para a realização da pesquisa datado entre 2007 e 2017.

Numa primeira pesquisa foram encontrados 1100 artigos referentes ao tema. Através da análise dos títulos e resumo foram pré-selecionados 256 artigos cuja sua importância foi posteriormente analisada, através de uma leitura transversal do corpo do texto. Foram excluídos todos os artigos cujo conteúdo não era relevante para o objetivo do trabalho e artigos inacessíveis, tendo sido selecionados no final 61 artigos.

Para a pesquisa foram usadas combinações de palavras-chave tais como: “gut microbiome AND neurologic diseases”, “gut microbiome AND neurodegenerative diseases”, “gut microbiome AND neuro diseases”, “gut microbiome AND depression”, “gut microbiome AND autism”, “gut microbiome AND schizophrenia”, “gut microbiome AND alzheimer”, “gut microbiome AND parkinson”, “gut microbiota AND neurologic diseases”, “gut microbiota AND neurodegenerative diseases”, “gut microbiota AND neuro diseases”, “gut microbiota AND depression”, “gut microbiota AND autism”, “gut microbiota AND schizophrenia”, “gut microbiota AND alzheimer”, “gut microbiota AND parkinson”, “dysbiosis AND neurologic diseases”, “dysbiosis AND neurodegenerative diseases”, “dysbiosis AND neuro diseases”, “dysbiosis AND depression”, “dysbiosis AND autism”, “dysbiosis AND schizophrenia”, “dysbiosis AND alzheimer”, “dysbiosis AND parkinson”.

Eixo microbiota-TGI-cérebro

A microbiota tem um papel fundamental na manutenção homeostática do sistema nervoso central, dado o seu papel fulcral na comunicação bidirecional entre o sistema gastrointestinal e o cérebro, refletindo-se no comportamento e humor.(15) Os mecanismos envolvidos nesta interação entre a microbiota e o Eixo Cérebro-Intestino, como os ilustrados na Figura 2, serão descritos neste capítulo.

Resposta Imune

O sistema imune é um intermediário entre a microbiota e o cérebro muito importante. As citocinas podem sinalizar para cérebro via o Nervo Vago, ou diretamente nas regiões permeáveis da barreira hematoencefálica. (16)

As bactérias Gram-negativas estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, IL-6 e IL1 β , através da ligação dos componentes lipopolissacarídeos(LPS) da parede celular a recetores do tipo-toll-like (TLRs e TLR4). Estes recetores são resultado da expressão de macrófagos, monócitos e da microglia. (17, 18)

Há situações patológicas, como estados depressivos e síndrome do Intestino Irritável, em que se pensa haver uma diminuição da permeabilidade intestinal. Esta situação permite a translocação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistémica, onde os TLR4 nas células imunitárias em circulação são estimulados, dando, assim, início a uma resposta inflamatória. (19)

Através da inoculação de *Campylobacter jejuni* em murganhos, induziu-se um estado de inflamação intestinal. Associado a este estado verificou-se uma ativação neuronal nos gânglios sensitivos vagais, assim como no núcleo do primeiro ramo aferente do nervo vago, o que indicia que a sinalização inflamatória intestinal é feita através deste nervo. Assim, foi demonstrado que a

microbiota intestinal é capaz de modular a resposta inflamatória periférica, afetando a função cerebral e o comportamento.(12, 18)

Nervo Vago

O nervo Vago tem um papel preponderante na comunicação microbiota intestinal-cérebro.(18) Este nervo representa a principal via aferente do eixo intestino-cérebro, e há evidência suficiente para dizer que a microbiota intestinal consegue ativa-la para mediar os seus efeitos fisiológicos e comportamentais no cérebro.(20)

O nervo vago é responsável também por mediar os efeitos benéficos de probióticos em mecanismos fisiológicos como a cicatrização- mostrou-se que a ingestão de *Lactobacillus reuteri* fez aumentar a libertação de oxitocina do hipotálamo promovendo a cicatrização e que este processo é interrompido quando é feita uma vagotomia. (21, 22)

A inativação transitória do complexo vagal dorsal, mostrou a atenuação de comportamentos de isolamento social (induzidos previamente pela administração de lipopolissacarídeos (LPS)), paralelamente a secção do nervo vago também induziu comportamentos ansiolíticos e a diminuição do medo condicionado em murganhos. (22)

O comportamento ansiolítico induzido pela colite mediada por sulfato de dextrano sódico foi atenuada após vagotomia, deduzindo-se assim o papel intermediário no nervo vago nos efeitos comportamentais que advém da inflamação do cólon. (18)

A vagotomia bloqueou o efeito ansiolítico induzido por *Bifidobacterium longum*.(19)Da mesma forma, os efeitos ansiolíticos e antidepressivos induzidos pela ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* não foram observados em murganhos a quem que tinha sido realizado o mesmo procedimento cirúrgico. (12, 19, 22)

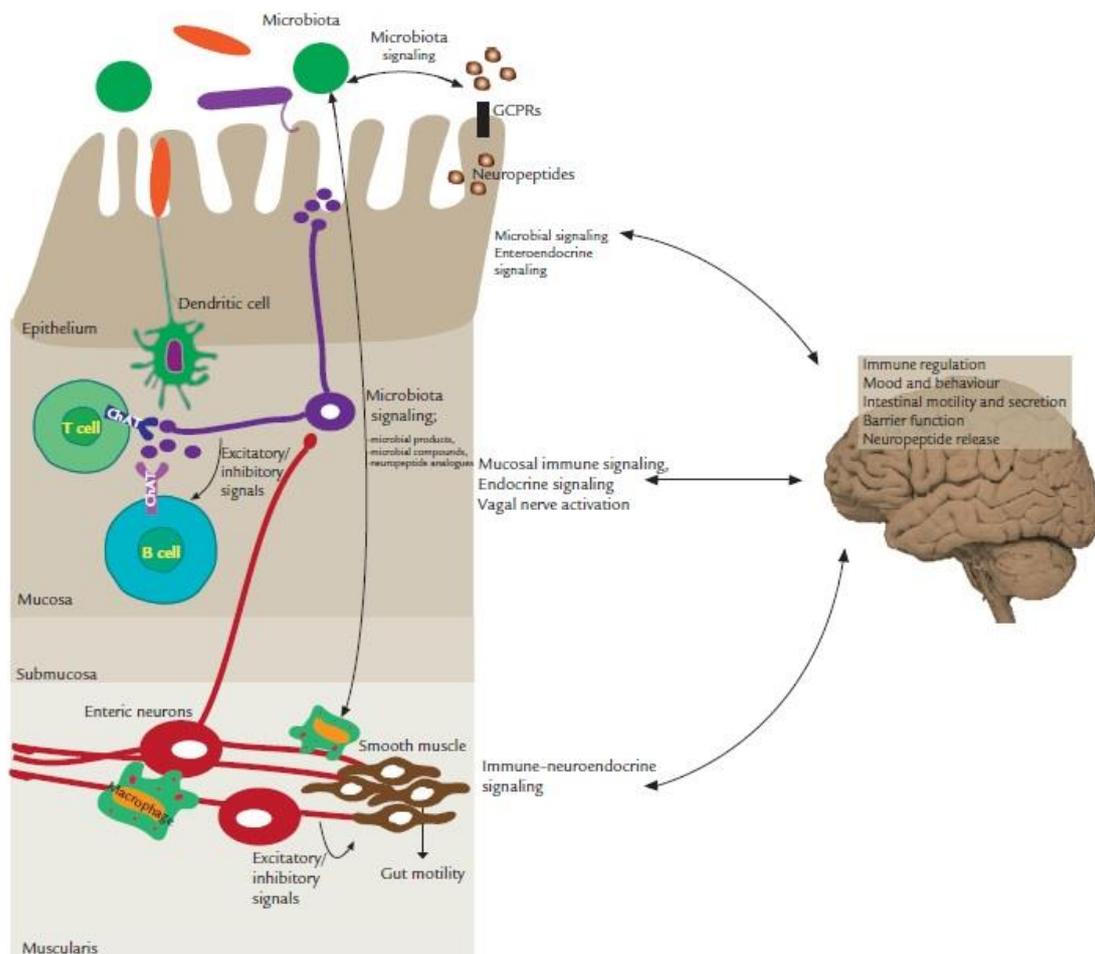


Figura 2-Comunicação bidirecional entre a microbiota e o sistema imune e neuroendócrino. O trato gastrointestinal e a microbiota residente modulam o sistema imune e o sistema nervoso entérico, modulando assim o Sistema Nervoso Central por várias vias, incluindo a ativação do nervo vago e a liberação de citocinas. Em resposta, o cérebro faz a modulação destas vias de sinalização pelo eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal. E ramos eferentes do nervo vago. GPCRs- receptores acoplados da proteína G.(16) IMAGEM UTILIZADA SEM AUTORIZAÇÃO DO AUTOR

Ácidos Gordos de cadeia-curta(AGCC)

Os principais Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC) como o ácido acético, ácido propiónico e o ácido butírico são produzidos pela fermentação das bactérias comensais no intestino, e constituem outro intermediário entre a microbiota e o cérebro.(12, 18) O ácido propiónico e o ácido butírico modulam a função cerebral, regulando o apetite e a homeostasia, pela regulação dos neuropeptídeos. O ácido butírico é absorvido no colon e o acetato e o ácido propiónico seguem para a circulação pela veia porta.(12)

Os AGCC são inibidores de desacetilases de histonas e induzem a sinalização intracelular por ligação a proteínas-G acopladas aos recetores de ácidos gordos livres para desencadear várias funções fisiológicas.(23)

O ácido propiónico tem efeitos benéficos no controlo de peso e no metabolismo da glicose através da ativação do recetor FFAR3 nas fibras nervosas da veia porta. A sinalização direta é feita pela modulação da neurotransmissão, os ácidos butírico e propiónico aumentam a expressão de tirosina hidroxilase. Esta enzima é responsável por limitar a taxa de dopamina e noradrenalina, bem como diminuir a expressão de dopamina- β -hidroxilase, responsável por converter a dopamina em noradrenalina.(24)

O ácido propiónico aumenta a expressão da hidroxilase de triptofano, modulando assim a neurotransmissão serotogénica, e diminui os níveis de ácido Gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina. Isto traduz-se em efeitos no comportamento, sendo que o ácido butírico tem efeitos antidepressivos e doses elevadas de ácido propiónico estão relacionadas com défices cognitivos e de sociabilidade.(18, 24)

Outra função dos AGCC é a homeostasia da glia. O tratamento prévio de culturas de microglia com ácido butírico mostrou-se eficaz na proteção contra a resposta inflamatória contra LPS.(25) Já no caso do ácido propiónico, há uma ativação da microglia, do que podemos aferir que a regulação da homeostase da microglia depende da quantidade e do tipo de AGCC. (18, 24)

Nos astrócitos encontramos efeitos análogos: o ácido propiónico aumenta a expressão da proteína ácida fibrioglia enquanto que o ácido butírico tem o efeito oposto. (12)

Conclui-se que o aumento das taxas de AGCC no intestino tem efeitos sobre a resposta neuroinflamatória controlada pela microglia e sobre a regulação sináptica mediada por astrócitos.(11, 18, 19)

Triptofano

O triptofano é um aminoácido muito importante que é retirado da dieta. Os seus metabolitos, a 5-hidroxitriptamina(5-HT) ou serotonina e a quinurenina, incorporam o metabolismo energético e a neurotransmissão.(26) A 5-HT é um neurotransmissor envolvido na modulação do humor, apetite, agressividade e sono. O mecanismo de ação dos antidepressivos envolve o aumento sérico de 5HT.(26) A quinurenina, é produto do metabolismo de triptofano no fígado para a produção energética ou após um estímulo inflamatório.(27)

Há evidências de que a microbiota tem influência no metabolismo do triptofano, e consequentemente nos níveis dos seus metabolitos.(26) Os murganhos GF tem níveis mais elevados de triptofano. Contudo apresentam níveis mais baixos de 5-HT e quinurenina. Isto pode ser explicado pela ausência de microbiota que influencia a expressão de enzimas produtoras de quinurenina. (18, 19) Foram identificados níveis séricos mais altos de quinurenina no autismo, esquizofrenia, depressão e Alzheimer.(18, 19)

Sinalização enteroendócrina

As células enteroendócrinas (CEE) são células do intestino, especializadas em produzir moléculas sinalizadoras, regular a homeostase energética e gerar respostas ao conteúdo do lúmen. Elas estão distribuídas ao longo de todo o comprimento da mucosa gastrointestinal e crê-se que representam 1% das células epiteliais do lúmen. (28)

Após a ingestão de alimentos, principalmente gorduras e hidratos de carbono, as CEE libertam GLP-1, PYY e CCK. Estes péptidos/hormonas ligam-se ao seu recetor no nervo vago e assim inibem o esvaziamento gástrico e induzem a saciedade. Estes recetores são expressos centralmente ao nível do hipotálamo e do núcleo do trato solitário(NTS). (18, 29) Desta forma, estas moléculas sinalizadoras mediam a saciedade, através da sua ligação direta aos recetores no cérebro.(18, 28)

Há evidências de que as bactérias comensais são capazes de regular a sinalização.(18)

Os murganhos GF apresentam taxas alteradas de EECs no íleo e no colon. Além disto parece que a expressão de PYY, GLP-1 e CCK é inferior em relação aos murganhos com microbiotas equilibradas, sugerindo que a microbiota estimula a produção destas moléculas. As proteínas segregadas por *Escherichia coli* estimulam a produção de GLP-1 e PYY, por exemplo a protease caseinolítica B. Os AGCC influenciam a secreção de péptidos da saciedade pelas CEE. (18, 19)

Eixo Microbiota-TGI-Cérebro e a saúde mental

A regulação da homeostase do SNC pelo eixo microbiota-TGI-cérebro tem reflexo no estado de humor e comportamento do indivíduo.(30) Os estudos em animais GF e animais tratados com antibióticos e próbióticos vieram elucidar acerca da importância da microbiota tanto no estado de doença como no de saúde, bem como a sua correlação com doenças mentais.(31, 32) Estudos têm vindo a revelar que a composição da nossa microbiota é afetada por estados de stress emocional, assim como os seus metabolitos podem induzir estados de stress.(30, 31)

Depressão e outros distúrbios do humor

A depressão é caracterizada psicologicamente por um estado de apatia e tristeza, podendo ser acompanhada de pensamentos suicidas. Fisiologicamente caracteriza-se pela alteração do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e psicossomatização dos sintomas. (17)

Há pouca evidência clínica sobre as alterações da microbiota gastrointestinal na depressão. Os modelos animais constituem a melhor forma para perceber esta relação. A separação materna no início de vida é um modelo frequentemente utilizado. (17) Neste modelo é provocado um fenótipo do tipo ansioso e depressivo, bem como alterações no sistema imune, no turnover de monócitos e no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA). Acredita-se que este modelo afete também a composição da microbiota gastrointestinal. A separação materna de macacos Rhesus mostrou uma diminuição fecal de *Lactobacillus* três dias após a separação. Outro estudo mostrou que este método fez aumentar os níveis de corticosterona circulante em murganhos GF, independente do comportamento ansioso e depressivo. Assim é sugerido que a microbiota não é necessária para as alterações do eixo HHA, que são induzidas pelo stress, mas sim para o desenvolvimento de um comportamento ansioso e depressivo.(17, 18, 33)

No maior estudo sobre o efeito da microbiota gastrointestinal nos principais distúrbios depressivos, foram analisados 40 doentes diagnosticados com depressão e 30 controlos saudáveis. Foi mostrado que se poderiam dividir os doentes em grupos, de acordo com a composição da sua microbiota gastrointestinal e a gravidade da doença. Os doentes com depressão aguda apresentavam níveis mais altos de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, e níveis

menores de *Firmicutes*, quando comparados com os indivíduos controlo. Definiu-se também uma correlação negativa entre *Faecalibacterium* e a gravidade dos sintomas.(20)

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica caracterizada por psicose, paranoia, apatia e disfunção cognitiva. Apesar de ser aceite que o componente genético é importante, o efeito no aparecimento da doença é reduzido. Contudo, combinado com fatores ambientais, como são o uso de drogas e traumas de infância, a probabilidade do aparecimento do comportamento esquizofrénico aumenta. (18)

Há várias teorias para explicar a génese da doença, como é a alteração na absorção proteica e processamento dos antigénios dos alimentos, consistentes com a ativação imune exacerbada que se verifica nestes doentes contra a caseína do leite.(34) A esquizofrenia é normalmente acompanhada de sintomas gastrointestinais.(18) Num estudo feito em autopsias a 82 doentes esquizofrénicos, 50% tinham gastrite, 88% enterite e 92% colite. Tem sido referida a existência de uma patologia não-celíaca inerente à esquizofrenia. (35) Pensa-se que estes sintomas estejam na origem da desregulação do eixo TGI-cérebro e da microbiota.

A forma como o indivíduo adquire a microbiota pode ser um fator determinante na génese da esquizofrenia.(7, 8) Como foi dito anteriormente, o processo de transmissão de microbiota para o recém-nascido, tem um papel preponderante no tipo de microrganismos que colonizam o adulto.(8) Assim, apesar da ligação entre o parto por cesariana e o desenvolvimento de psicose não ser clara, detetaram-se metabolitos de fenilalanina de espécies *Clostridium* (típicos de microbiomas de recém-nascidos por cesariana) na urina, o que sugere que esta espécie está presente em grande quantidade na sua microbiota.(7, 8) Contudo não é possível ainda estabelecer uma relação direta entre esta espécie e o comportamento esquizofrénico. (18)

A infeção por *Toxoplasma Gondii* é outro fator fortemente associado à esquizofrenia e alterações de humor. (17, 18, 34) Em estudos com ratos, a toxoplasmose induziu inflamação gastrointestinal, assim como uma diminuição da diversidade bacteriana no íleo. Verificou-se, também, um aumento nos níveis de translocação bacteriana para a circulação. A indução de psicose pela infeção deste protozoário pode dever-se à disbiose seguida da infeção, através da produção de metabolitos bacterianos pró-psicóticos ou a estimulação do sistema imunitário.(36)

Os bacteriófagos também estão associados ao comportamento esquizofrénico. Estes vírus atacam bactérias, alteram o seu metabolismo e replicação, e, desta forma, alteram a microbiota de forma global. A microbiota orofaríngea destes doentes apresenta-se muito rica em bacteriófagos de espécies *Lactobacillus*, principalmente de *Lactobacillus gasseri*.(37) Esta bactéria está normalmente associada à modulação imune, o que está de acordo com o facto de a esquizofrenia estar normalmente associada a alterações do sistema imunológico. A infeção desta espécie traduz-se em reações imunes exacerbadas.(18) Um aumento da permeabilidade intestinal e a alteração da microbiota podem ser assim consideradas mecanismos patogénicos na esquizofrenia e alterações de humor.(34)

Os partos prematuros têm uma relação já fortemente aceite com o desenvolvimento do comportamento esquizofrénico. O TGI do recém-nascido prematuro tem uma colonização pouco individualizada mas heterogénea, pois foi exposto a várias fontes microbianas desde o nascimento. Depois da primeira semana, a comunidade microbiana passa a ter uma fração mais significativa de anaeróbios obrigatórios, criando um desequilíbrio microbiano e metabólico. (6, 8)

Autismo

A dificuldade na interação social e na comunicação, bem como os movimentos repetitivos são características do Autismo. Em 90% das crianças autistas ocorrem sintomas gastrointestinais como obstipação, diarreia, vómitos, dor abdominal e absorção nutricional deficiente. Para além disso, quando recolhidas amostras fecais de crianças com a doença, estas apresentavam menor diversidade microbiana, com maior percentagem de bactérias patogénicas.(38) Acredita-se que este facto esteja relacionado com alterações na microbiota gastrointestinal. Diversos estudos mostraram que este tipo de amostras tem grandes quantidades de microrganismos dos géneros *Clostridium* e *Desulfovibrio*, sendo que a fração das mesmas aumenta à medida que a doença é mais profunda, o que sugere que elas estão intimamente relacionadas com a severidade dos sintomas.(18, 39)

Há evidências de que a neuroinflamação parece estar na génese do autismo, pela ativação da microglia.(40)Em 30% das crianças com autismo ocorre a produção de anticorpos contra proteínas cerebrais, o que se relaciona com os seus sintomas alérgicos.(10)

A disbiose parece levar a um excesso na produção de ácido propiónico, que através da permeabilidade do intestino passa para a corrente sanguínea, atingindo e ultrapassando mais tarde a barreira hematoencefálica. É promovida uma neuroinflamação, e alteração da composição

lipídica do meio, induzindo efeitos nefastos na função cerebral, podendo contribuir assim para o comportamento autista.(12, 17, 18) Em estudos com modelos animais, o ácido butírico parece induzir o aumento do comportamento repetitivo.(41).

Contudo, são vários os fatores que contribuem para a desregulação da microbiota nesta doença, como são a dieta, a medicação, a higiene e a ansiedade. Os estudos feitos até à data não controlam todos estes fatores de confundimento e assim não é possível aferir se a alteração da microbiota é uma causa ou consequência da própria doença e do que dela advém.(18)

Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer está associada a perda de função neuronal e disfunção sináptica progressiva, sendo o distúrbio neurodegenerativo mais comum na população idosa, afeta 5% dos adultos com mais de 65 anos. Os sintomas da DA começam normalmente por incapacidade na retenção de memórias recentes, e eventualmente levam à perda de autonomia e posterior institucionalização.(14)

A neuropatologia da doença é caracterizada por stress oxidativo, deposição de amiloide, processos inflamatórios, fosforilação da proteína tau e deposição extracelular do péptido β -amiloide, formando placas no córtex cerebral. (42). Ocorre também depleção de neurónios colinérgicos, redução de marcadores colinérgicos e apoptose de células cerebrais.(43) Os redes neurofibrilares, depósitos de proteínas tau, e os péptidos de amiloide- β são depositados em placas, as sinapses são perdidas resultando eventualmente em morte celular. As neurotrofinas, como o fator de crescimento nervoso e o fator neurotrófico derivado do cérebro, são, neste caso, essenciais para manter a viabilidade celular e as sinapses. A disponibilidade de ambas vai diminuindo há medida que há progressão na doença. Os depósitos amiloides cerebrovasculares são encontrados nos pequenos vasos sanguíneos das leptomeninges e córtex em 80% dos cérebros com DA.(14)

Existem evidências de um estado neuroinflamatório nesta doença. Os astrócitos são recrutados e ativados nos locais de inflamação, tornam-se hipertróficos e libertam as citocinas como o Fator de necrose tumoral (TNF α) e a interleucina 1, assim como a apolipoproteína E(ApoE) que parece estar envolvida na fibrilação. Os danos neuronais são aumentados pelo ciclo de libertação de citocinas e amiloidose durante um longo período de tempo.(14, 43)

Em 2011, Miklossy et al. (44) afirmou que as bactérias orais estavam presentes em maior quantidade e diversidade em cérebros de DA quando comparados com cérebros saudáveis. A classe mais prevalente na cavidade oral foi Spirochaetes, que incluem bactérias anaeróbias obrigatórias. Noutros estudos que pretendiam encontrar filós de bactérias orais a nível cerebral foram encontradas bactérias do género *Treponema* na grande maioria dos cérebros examinados. Através da sequenciação do gene 16S de RNA ribossomal verificou-se que 70% das bactérias encontradas nos cérebros estudados pertenciam ao filo *Proteobacteria*. (45) Assim, pode concluir-se que as bactérias anaeróbias orais estão mais associadas à DA. Facto consistente com a evidência de LPS de *Porphyromonas gingivalis* no cérebro destes doentes.(46)

Há cada vez mais evidências de que a microbiota gastrointestinal pode influenciar o envelhecimento. À medida que envelhecemos, a carga microbiana aumenta gradualmente, da mesma forma que a nossa resposta imune e humoral se vão tornando cada vez menos eficientes e mais primitivas.(13) Assim, é de extrema importância manter a integridade da barreira hematoencefálica (BHE). Uma BHE menos íntegra, devido por exemplo a uma resposta de TNF, ficaria mais susceptível ao trânsito de bactérias e endotoxinas que podem alterar a função cerebral.(14)

A microbiota gastrointestinal tem um papel importante no metabolismo de açúcares e lípidos que induz a inflamação na obesidade. A obesidade é um fator de risco para a diabetes tipo-II e esta por sua vez é um fator de risco na DA.(13)

Num coorte multiétnico de idosos foi observado um maior risco de DA nos participantes com níveis mais altos de anticorpos séricos IgG anti *Actinomyces naeslundii*. Esta bactéria gram-positiva está associada à formação de placa bacteriana, gengivite e cárie dentária, assim como, envolvida no aumento dos níveis de IL1 α , IL6, TGF α e IL8. *Porphyromonas gingivalis* estão associados a um défice cognitivo em pacientes com mais de 60 anos.(43)

Doença de Parkinson (DP)

A Doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo sem cura conhecida e o seu diagnóstico é feito pela observação clínica de sintomas motores como o tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, reflexos da perda de neurónios dopaminérgicos. Os sintomas aparecem em estados avançados da doença, quando a perda tecidual já é tão significativa

que a terapêutica é baseada no alívio dos sintomas e não na tentativa de travar a progressão da doença. (47-49). O sinal patológico principal é a presença de Corpos de Lewi principalmente ao nível da substância negra no mesencéfalo, sistema nervoso central e outras estruturas neuronais. Os corpos de Lewi são agregados anormais de eosinófilos citoplasmáticos que coram para a α -sinucleína (α -syn), bem como de uma proteína neuronal α -syn positiva (48, 50).

A evidência sugere que a deposição de α -syn pode começar nos neurónios da mucosa intestinal 2 a 5 anos antes de surgirem os primeiros sintomas clínicos. Há duas teorias para o início da DP no intestino. Uma sugere que o Stress Oxidativo (SO) induz inflamação e o envelhecimento da α -syn que se espalha até ao cérebro na actuando como prião. De outra forma, Sui *et al* sugere que o transporte bidirecional de α -syn se deve à inflamação e à ruptura da barreira hematoencefálica induzidas por LPS intestinais.(51)

Sabe-se que a agregação da proteína α -syn no cérebro é consequência do SO e, por isso, pensa-se que seja responsável também pelo mesmo fenómeno ao nível dos neurónios entéricos. A translocação de fatores pró inflamatórios pela BHE, bem como os LPS podem estar na base do SO.(47)

Mostrou-se em modelos animais que doentes num estágio inicial da DP apresentam hiperpermeabilidade intestinal, que está associada à agregação de α -syn mucosa e submucosa sigmóide, lesão oxidativa e translocação bacteriana. A hiperpermeabilidade e inflamação intestinal parecem dever-se a uma disbiose, causada pelos metabolitos pró inflamatórios dos microrganismos do colon. Em situações de disbiose, ocorre não só alteração das quantidades relativas de bactérias como dos produtos do seu metabolismo, o que está muitas vezes associado a uma perda da estrutura e a função da barreira epitelial intestinal.(49, 50, 52)

Os estudos feitos a amostras fecais de doentes de DP e indivíduos saudáveis mostraram que, ao nível da mucosa, a família Coprobacillaceae, géneros *Dorea* e *Faecalibacterium* do filo Firmicutes, com efeitos anti-inflamatório, eram mais abundantes nas amostras do grupo saudável. Já as amostras do grupo de doentes de DP apresentavam em maior quantidade bactérias pró inflamatórias da família Oxalobacteriaceae do filo Proteobacteria e em menor quantidade bactérias produtoras de butirato, *Faecalibacterium*.(48, 49, 52, 53) A nível fecal, os filos Bacteroidetes, Proteobacteria e Verrucomicrobia foram os grupos taxonómicos mais abundantes no grupo DP, enquanto Firmicutes pareciam ser mais abundantes em indivíduos saudáveis. (48) Adicionalmente, detetou-se uma menor quantidade relativa de *Prevotella* na DP. Esta bactéria está associada a um menor risco de desenvolvimento de Síndrome do Intestino Irritável, bem como à produção de AGCC benéficos.(53)

Relativamente à cavidade oral Pereira et al, verificou uma menor diversidade no microbioma oral nos doentes com DP em comparação com controlos saudáveis. Detetou também diferenças entre sexos, em que as mulheres apresentam menores quantidade de grupos de bactérias oportunistas que os homens.(1)

Manipulação da Microbiota

Depois de revisto o papel da microbiota na comunicação entre o cérebro e o TGI, e a sua influência no desenvolvimento de inúmeras doenças, como os distúrbios mentais e as doenças neurodegenerativas, é de extrema importância perceber quais os métodos que estão ao nosso dispor para regular a microbiota, como os evidenciados na Figura 3.(54)

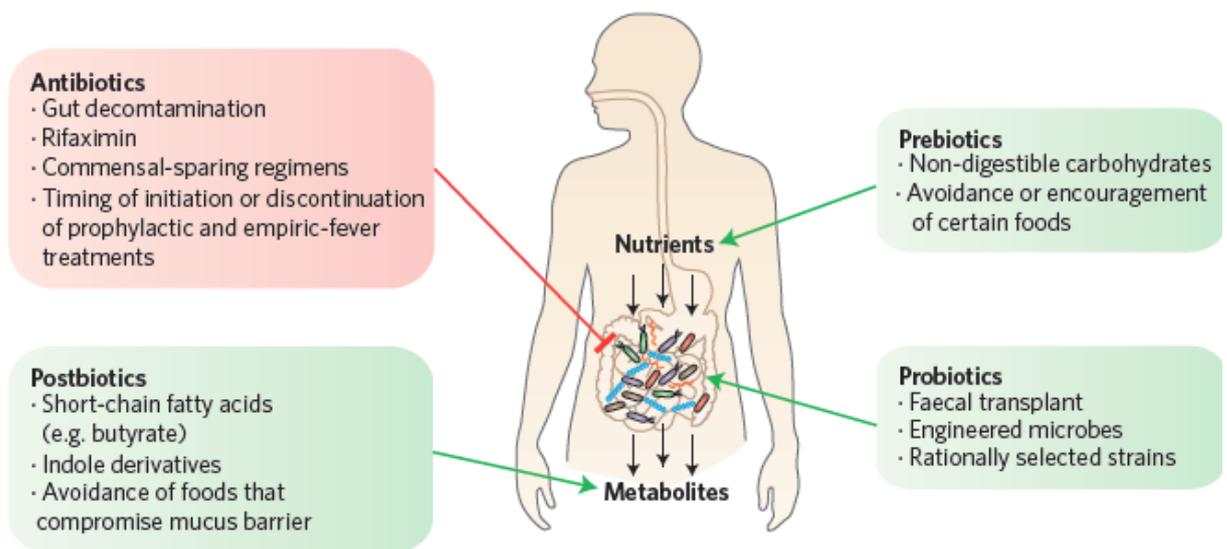


Figura 3 - Intervenção clínica na microbiota intestinal. A microbiota intestinal obtém nutrientes dos alimentos consumidos pelo hospedeiro, bem como dos ácidos biliares excretados no trato gastrointestinal. Os metabólitos produzidos pela microbiota podem ser absorvidos pelo intestino e modular a mucosa e imunidade sistémica. São retratados os pontos chave para a intervenção clínica.

Probióticos

Um probiótico é um organismo vivo num produto lácteo ou em cápsulas que exerce um efeito benéfico sobre a microbiota intestinal. A sua suplementação altera a composição bacteriana intestinal afetando positivamente a saúde geral. Os géneros mais utilizados como probióticos normalmente são *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*. (55, 56) Os probióticos produzem vitaminas

importantes como o ácido fólico, vitamina C e outros antioxidantes potentes, o que pode justificar a influência positiva no tratamento de doenças neurodegenerativas. (18, 56, 57)

Pré-bióticos

Os pré-bióticos são substratos para os microrganismos considerados benéficos, não digeríveis pelo hospedeiro, estimulando assim o crescimento seletivo de espécies bacterianas presentes na microbiota gastrointestinal. Os mais utilizados são as inulinas, fruto, galactos e xiloligossacarídeos, que são fermentados em AGCC no cólon.(57) Estes metabolitos mostraram ter um papel anti-inflamatório. Foi demonstrado também que a combinação de inulina enriquecida com oligofrutose e *Lactobacillus rhamnosus* com *Bifidobacterium lactis* durante 12 semanas, reduziu a população de *Clostridium perfringes* (um importante microrganismo patogénico intestinal) em 31% e aumentou em 16% e 18%, as comunidades de *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, respetivamente.(58)

Pós-bióticos

Uma nova metodologia terapêutica é a administração oral dos produtos de metabolismo benéficos produzidos pelos microrganismos. A administração oral de indol, normalmente produzido pela microbiota intestinal a partir da metabolização do triptofano, mostrou diminuir os indicadores inflamatórios, a transcrição de fatores inflamatórios e a colonização de patógenos, simultaneamente ao aumento da resistência das *tight-junctions* da barreira intestinal e produção de mucina.(58)

Antibióticos

O uso de antibióticos pode também modular a microbiota humana. Estes efeitos foram utilizados na terapêutica de doenças mentais: a minociclina-segunda geração de tetraciclina-mostrou efeitos benéfico em doentes com esquizofrenia, depressão e alcoolismo. (58)

A recuperação da microbiota após a antibioterapia interfere nesses efeitos terapêuticos, como no caso da terapia com vancomicina, verificou-se uma melhoria na comunicação em crianças autistas, contudo houve uma regressão após a interrupção do tratamento. (59, 60)

Na maioria dos casos não há uma recuperação total da microbiota, com alterações de espécie a perdurar no tempo após o término da antibioterapia, prolongando assim os efeitos terapêuticos. Contudo os efeitos da antibioterapia podem não ser totalmente previsíveis.

Carvão ativado

O carvão ativado é utilizado no tratamento de envenenamento e overdoses por ingestão, atuando pela ligação à molécula tóxica e desta forma evitar a sua absorção. É comumente utilizado para o tratamento de diarreia, indigestão e flatulência. A sua administração pode diminuir os efeitos nefastos da disbiose ao unir-se às toxinas secretadas no trato digestivo.(58)

Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal é a intervenção mais extrema que pode ser realizada sobre a microbiota. Tem como objetivo a substituição da microbiota gastrointestinal de um doente pela microbiota de um dador saudável. Quando utilizada no tratamento de infeções resistentes por *Clostridium difficile* tem uma taxa de sucesso de 90%.(61) Esta abordagem terapêutica tem, contudo, riscos como a introdução de novos patógenos. Investigações estão em curso no sentido de tornar as amostras transplantadas mais refinadas em termos de espécie.(58)

Conclusão

A microbiota gastrointestinal regula processos neurofisiológicos através de mediadores como o nervo vago e a resposta imune. Desta forma modula desde a neurotransmissão ao humor.

A desregulação do eixo microbiota-cérebro-TGI tem vindo a ser associada a doenças como a depressão, o autismo, a esquizofrenia, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. A forma como isto acontece ainda não é clara, contudo os modelos animais permitem-nos indagar acerca desta temática.

A grande questão que se coloca em relação a este tema, que decerto terá resposta num futuro não muito longínquo, é se a microbiota é causa ou consequência destas doenças. O estilo de vida ocidental atual está a encaminhar-nos na direção de um desequilíbrio do microbioma gastrointestinal. Desta forma, é de extrema importância tentarmos reverter a situação. Ao nosso dispor há várias soluções de suplementos com bactérias benéficas, ou seus metabolitos ou promotores do seu crescimento, que podem re-equilibrar a nossa microbiota. Este tipo de suplementos tem sido estudado e o seu papel terapêutico em algumas destas doenças tem sido demonstrado. Com mais investigação nesta área, este tipo de suplementos pode vir a ser utilizado na terapia de algumas das doenças aqui descritas.

A cavidade oral, como local altamente colonizado e o início anatómico do trato digestivo, é um local importante para a deteção precoce de patogénicos residentes no TGI ou para a deteção da disbiose intestinal. Um dia as visitas ao dentista serão tão importantes para a saúde oral como para a manutenção do equilíbrio da nossa microbiota gastrointestinal.

Referências bibliográficas

1. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61-7.
2. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):552-8.
3. Duca FA, Lam TK. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16 Suppl 1:68-76.
4. Scheperjans F. Can microbiota research change our understanding of neurodegenerative diseases? *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(2):81-5.
5. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014;17(12):1261-72.
6. Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol Psychiatry*. 2014;19(12):1252-7.
7. Liu D, Yu J, Li L, Ai Q, Feng J, Song C, et al. Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):240-6.
8. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010;86 Suppl 1:13-5.
9. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796S-800S.
10. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984-95.
11. Joscelyn J, Kasper LH. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. *Mult Scler*. 2014;20(12):1553-9.
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. Naseer MI, Bibi F, Alqahtani MH, Chaudhary AG, Azhar EI, Kamal MA, et al. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(2):305-11.
14. Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(3):725-38.
15. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(5):306-14.
16. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin Ther*. 2015;37(5):954-67.
17. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-55.
18. 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.
19. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*. 2014;25(1-2):49-74.

20. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Med.* 2016;8(1):36.
21. Pouthahidis T, Kearney SM, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. *PLoS One.* 2013;8(10):e78898.
22. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050-5.
23. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 2014;156(1-2):84-96.
24. El-Ansary AK, Ben Bacha A, Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J Neuroinflammation.* 2012;9:74.
25. Gundersen BB, Blendy JA. Effects of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology.* 2009;57(1):67-74.
26. 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.
27. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(7):465-77.
28. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(5):620-30.
29. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(4):737-55.
30. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):434-45.
31. Bsted AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II - contemporary contextual research. *Gut Pathog.* 2013;5(1):3.
32. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(8).
33. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-12.
34. Porcelli B, Verdino V, Bossini L, Terzuoli L, Fagiolini A. Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders. *Auto Immun Highlights.* 2014;5(2):55-61.
35. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res.* 2016;176(1):23-35.
36. Bhadra R, Cobb DA, Weiss LM, Khan IA. Psychiatric disorders in toxoplasma seropositive patients--the CD8 connection. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):485-9.
37. Selle K, Klaenhammer TR. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37(6):915-35.
38. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl 2:S160-8.
39. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* 2015;138:179-87.
40. Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci.* 2014;17(3):400-6.
41. Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016;102:136-45.
42. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):979-84.
43. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One.* 2014;9(12):e114959.
44. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation.* 2011;8:90.

45. Branton WG, Ellestad KK, Maingat F, Wheatley BM, Rud E, Warren RL, et al. Brain microbial populations in HIV/AIDS: alpha-proteobacteria predominate independent of host immune status. *PLoS One*. 2013;8(1):e54673.
46. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):665-77.
47. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10609-20.
48. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351-60.
49. Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):773-80.
50. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350-8.
51. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides*. 2014;62:197-202.
52. Wood H. Parkinson disease. Gut reactions--can changes in the intestinal microbiome provide new insights into Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):66.
53. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Augustin A, Taylor D, et al. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota. *J Neurovirol*. 2016;22(1):22-32.
54. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:373-403.
55. Khan F, Oloketuyi SF. A future perspective on neurodegenerative diseases: nasopharyngeal and gut microbiota. *J Appl Microbiol*. 2017;122(2):306-20.
56. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*. 2014;44(1):1-8.
57. Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 2017.
58. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63(1):35-42.
59. Panda S, El khader I, Casellas F, Lopez Vivancos J, Garcia Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476.
60. Manichanh C, Reeder J, Gibert P, Varela E, Llopis M, Antolin M, et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Res*. 2010;20(10):1411-9.
61. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1044-9.

ANEXOS



PARECER

Monografia de Investigação/Relatório de atividade clínica

Informo que o trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante Inês Cristóvão Alves Fernandes da Silva, com o título "O Microbioma Humano e a Saúde Mental, está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

6/7/2017

A Orientadora

Emerita Sequeira Reis

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

O / A investigador(a)

Inês Cristóvão Alves Fernandes da Silva

6 / 7 / 2017