

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

WESLEY DOS SANTOS MARTINS

EIXO INTESTINO CÉREBRO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Juazeiro do Norte – CE
2022

WESLEY DOS SANTOS MARTINS

EIXO INTESTINO CÉREBRO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Ma. Tassia Thaís Al Yafawi

Juazeiro do Norte – CE
2022

WESLLEY DOS SANTOS MARTINS

EIXO INTESTINO CÉREBRO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Ma. Tassia Thaís Al Yafawi

Data de aprovação: 24/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): Prof. Ma. Tassia Thaís Al Yafawi
Orientador

Prof(a): Prof(a): Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva
Examinador 1

Prof(a): Esp. José Walber Gonçalves Castro
Examinador 2

Dedico esse trabalho a minha família, Salustiana (Salú), aos meus amigos que caminharam junto comigo durante essa jornada acadêmica, Alicia Maria, Ana Flávia, Daniel Silva, Marcelo Vieira, Érica Carla e Kívia Santos. Em especial a minha mãe Maria Geilda, minha maior incentivadora que arduamente contribuiu nessa jornada tão importante da minha vida!

EIXO INTESTINO CÉREBRO: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Wesley dos Santos Martins¹; Tassia Thaís Al Yafawi².

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo compreender o eixo intestino cérebro e sua relação com a homeostase do organismo. O estudo em questão foi desenvolvido a partir da revisão narrativa de literatura. Para a seleção dos artigos científicos, utilizou-se as bases de dados *Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Center for Biotechnology information* (PubMed); Os descritores usados para a busca de materiais foram: disbiose intestinal, intestino cérebro e microbiota intestinal, no qual estão combinados entre si para melhores resultados de busca. Para a construção do presente estudo, foram contemplados artigos que abordassem a relação da microbiota intestinal sobre o Sistema Nervoso Central, que tenham sido publicados em idioma Português e Inglês durante os 05 últimos anos (2017 á 2022). Foram excluídos os estudos que através da leitura do título e/ou resumo, não englobaram o conteúdo pretendido desse estudo, como também aqueles materiais que apresentaram acesso mediante pagamento foram excluídos. Evidências mostraram que a microbiota intestinal tem um enorme potencial de modular as funções básicas do trato gastrointestinal e cérebro através de sinalizações e metabólitos derivados de microbianos por meio do Eixo microbiota intestino cérebro, uma via cruzada entre o intestino e cérebro. No entanto, há uma grande necessidade de produzir estudos longitudinais em humanos mostrando as causas e consequências em estados disbióticos já que, estão relacionadas a patogênese de vários distúrbios neuronais e neuroendócrinos. Novas abordagens experimentais nos próximos anos sem dúvida, levarão a descobertas cruciais ao Eixo intestino cérebro.

Palavras chave: Disbiose intestinal. Intestino Cérebro. Microbiota intestinal.

INTESTINE BRAIN AXIS: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

The present study aimed to understand the gut-brain axis and its relationship with the homeostasis of the organism. The study in question was developed from a narrative literature review. For the selection of scientific articles, the databases *Electronic Library Online* (SciELO), *Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences* (LILACS), *National Center for Biotechnology information* (PubMed) were used; The descriptors used to search for materials were: intestinal dysbiosis, gut brain and intestinal microbiota, which are combined with each other for better search results. For the construction of the present study, articles that addressed the relationship of the intestinal microbiota on the Central Nervous System, which have been published in Portuguese and English during the last 05 years (2017 to 2022). Studies that, through reading the title and/or abstract, did not encompass the intended content of this study were excluded, as well as those materials that had access for a fee were excluded. Evidence has shown that the gut microbiota has enormous potential to modulate basic functions of the gastrointestinal tract and brain through microbial-derived signaling and metabolites via the gut-brain microbiota axis, a cross-link between gut and brain. However, there is a great need to produce longitudinal studies in humans showing the causes and consequences in dysbiotic states as they are related to the pathogenesis of various neuronal and neuroendocrine disorders. New experimental approaches in the coming years will undoubtedly lead to crucial discoveries in the gut-brain axis.

¹ Discente do curso de Biomedicina. martinweslleysantos@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de Biomedicina. thaisyafawi@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

Keywords: Intestinal dysbiosis. Intestine Brain. Gut microbiota

1 INTRODUÇÃO

O intestino humano abriga um complexo e diversificado sistema de microrganismos mutualistas, constituído por bactérias, fungos, vírus, archaea e protozoários. Este rico ecossistema contribui para um grande número de funções fisiológicas: fermentação de componentes dietéticos não digeríveis e síntese de vitaminas, defesas contra patógenos, maturação do sistema imunológico do hospedeiro e manutenção da função da barreira intestinal (AGUS; CLEMENT; SOKOL, 2021).

A microbiota é única em cada indivíduo, sendo composta basicamente de filós: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e outros, sendo os filós mais abundantes os *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, segundo Passos e Morais (2017) em seu estudo. Os mesmos complementa sua ideia na qual diz que, esses filós são adquiridos no nascimento, porém o padrão de composição da microbiota pode sofrer alterações devido a fatores como o tipo de parto, hábitos alimentares, o estado de higiene, estilo de vida e entre outros.

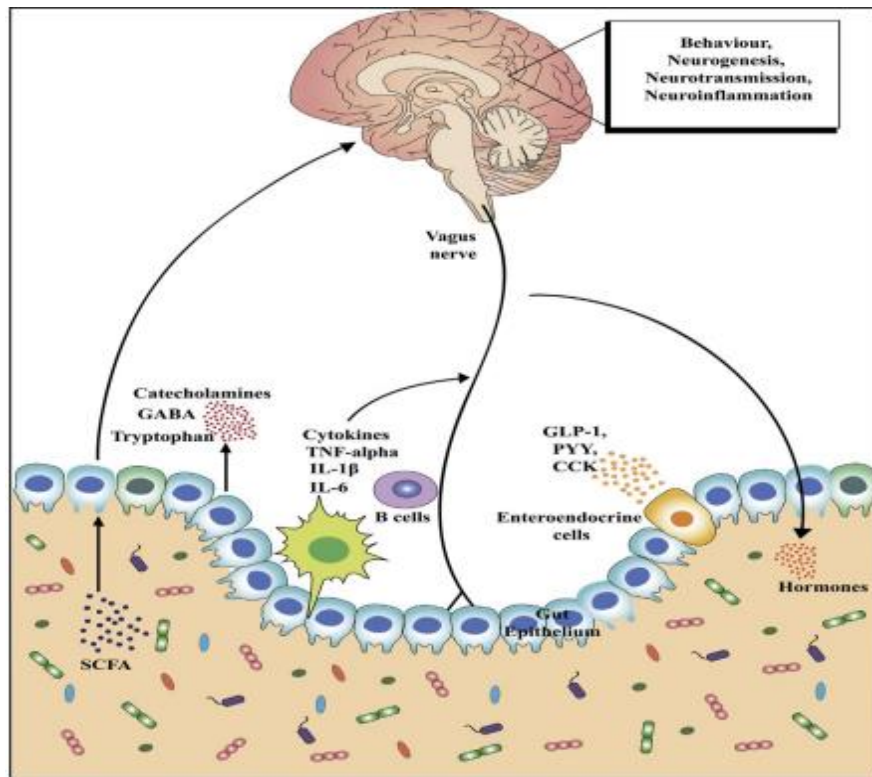
Nos estudos realizados por Banfi e colaboradores (2021), a colonização inicial do intestino do bebê é altamente influenciada pelas comunidades bacterianas fecais e vaginais da mãe, onde a mais importante fase da colonização normalmente ocorre quando o feto recém-nascido passa pelo canal de parto e ingere microrganismos maternos da vagina e do cólon. A segunda fase de colonização citado por (KIM et al., 2017), é a amamentação, onde o leite materno é capaz de alterar a composição da microbiota intestinal infantil, tanto indiretamente (isto é, através da transferência de prebióticos que exercem pressões seletivas ao promover o crescimento de bactérias específicas) e diretamente (isto é, transmissão vertical de bactérias que fornecem espécies pioneiras).

OLIVEIRA et al., (2021), observou que aqueles recém-nascidos que ingerem apenas leite materno possuem diversidade microbiana limitada, sendo composta basicamente pelos gêneros *Bifidobacterium sp.* e *Lactobacillus sp.*, chegando a compor 90% da microbiota nos primeiros dias de vida, diferentes daquelas que consomem fórmula infantil.

De acordo com Sacramento, (2020), a microbiota intestinal assume um papel fundamental na relação entre o intestino e o cérebro, podendo influenciar a capacidade cognitiva, memória, aprendizagem, humor e o comportamento dos seres humanos, através de neurotransmissores (acetilcolina (Ach), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina), capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e atingir o cérebro (Figura 1). Wang, (2016) em seu estudo nomeia

essa relação de Eixo microbiota intestino cérebro, na qual ocorre por meio de uma comunicação bidirecional entre os órgãos intestino e cérebro.

Figura 1- Principais vias de comunicação e metabólitos do eixo intestino cérebro.



Fonte: CRYAN, J. F. et al. 2019.

Uma alteração indesejável da microbiota resulta em um desequilíbrio entre as bactérias protetoras e patogênicas, e esse desequilíbrio é denominado de disbiose, segundo Conrado e colaboradores (2018), na qual é um estado onde a microbiota produz efeitos nocivos, promovendo mudanças qualitativas e quantitativas na microbiota intestinal.

Ainda que, a microbiota intestinal constitui um ecossistema amplo e único interligado com o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o Sistema Nervoso Central (SNC), esses microrganismos do trato gastrointestinal (TGI) proporcionam ao organismo diversos benefícios, já que possui funcionalidades próprias afim de manter a homeostase do organismo. Embora o acúmulo de evidências sugira que a microbiota intestinal pode influenciar o sistema nervoso, ainda se faz necessário mais estudos a cerca da temática.

A compreensão da influência da microbiota intestinal sobre o Eixo Microbiota Intestino Cérebro no processo de disbiose, pode estar relacionado a diversas patologias do Sistema Nervoso Central e Entérico. Com isso, o objetivo desse trabalho é compreender o eixo intestino cérebro e sua relação com a homeostase do organismo.

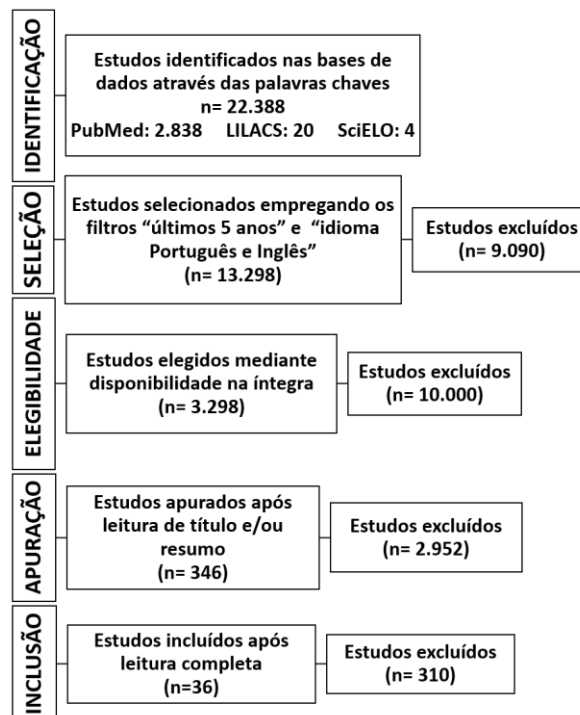
2 DESENVOLVIMENTO

O estudo em questão foi desenvolvido a partir do método da revisão narrativa da literatura, que tem como finalidade reunir as informações científicas do tema pesquisado de forma resumida, contribuindo para o conhecimento acerca da temática (NÓBREGA; JÚNIOR; CARMO, 2019).

Durante a seleção dos artigos científicos, utilizou-se as bases de dados *Eletronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *National Center for Biotechnology information* (PubMed); Os descritores usados para o busca de materiais foram: disbiose intestinal, intestino cérebro e microbiota intestinal, no qual estão combinados entre si para melhores resultados de busca, na qual foram encontrados 22.388 artigos.

Para a construção do presente estudo, foram contemplados artigos que abordassem a relação da microbiota intestinal sobre o Sistema Nervoso Central, que tenham sido publicados em idioma Português e Inglês durante os 05 últimos anos (2017 á 2022). Foram excluídos os estudos que através da leitura do título e/ou resumo, não englobaram o conteúdo pretendido desse estudo, como também aqueles materiais que apresentaram acesso mediante pagamento foram excluídos. Abaixo, apresenta-se o fluxograma da busca dos estudos nas bases de dados.

Fluxograma 1: Seleção de artigos



Fonte: Próprio autor

Em vista que, para a revisão narrativa da literatura foi realizada análise através de uma leitura detalhada dos artigos selecionados, a fim de verificar a aderência do objetivo da pesquisa em questão, assim, os artigos foram organizados de acordo com os objetivos, metodologias, resultados e conclusão, objetivando obter as diretrizes da revisão narrativa de literatura.

De acordo com a definição de Barbuti e colaboradores (2019), o intestino humano pode ser colonizado ainda no útero, mesmo que não ocorra a ruptura da membrana amniótica. No entanto, a colonização do recém-nascido ocorre após o nascimento onde o parto vaginal são condições que provavelmente vão garantir o desenvolvimento do que é chamado de microbiota saudável.

Os estudos realizados por (PANNARAJ et al., 2017) mostram que aqueles recém nascidos saudáveis, apresentam mudanças longitudinais na composição do microbioma intestinal até os 3 anos de idade, quando se estabelece em um padrão anaeróbio semelhante a de adultos. A colonização do intestino do bebê é um processo complexo dependente de vários fatores que podem influenciar a composição da microbiota no início da vida, incluindo infecção, tipo de parto, uso de antibióticos, natureza nutricional, e genética do hospedeiro como explica Cryan e colaboradores (2019).

Quinones, (2018) ressalta que para um bom desempenho intestinal os alimentos funcionais exercem papéis fundamentais na regulação da microbiota, como alguns nutrientes como prebióticos e probióticos pois possuem características funcionais que atuam ajudando a melhoria da microbiota intestinal garantindo benefícios à saúde do indivíduo. Já Milani e colaboradores, (2017) destacam os primeiros prebióticos, derivados da amamentação humana, os chamados Oligossacarídeos do Leite Materno (HMOs), considerados compostos prebióticos naturais onde estimulam o crescimento de membros específicos da microbiota intestinal infantil especificamente o crescimento de bifidobactérias.

Markowiak, (2017) em seu estudo fala que os prebióticos tem enorme potencial para modificar a microbiota intestinal, sendo essas modificações ocorrendo apenas a nível de cepas e espécies individuais e não são facilmente previstas a priori. Além disso, o ambiente intestinal especialmente o pH, desempenha um papel fundamental na determinação do resultado final entre as espécies.

Segundo a Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos podem ser definidos como “micróbios vivos, não patogênicos, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (KHAN et al., 2021). Angelucci et al. (2019) em seus estudos apontam que

para favorecer o equilíbrio da flora, é necessário que o indivíduo consuma quantidade suficiente desses probióticos por meio da dieta, onde as mais comuns são *Bifidobactérias* e *Lactobacilos*, eles são encontrados em alguns tipos de alimentos, como iogurte, queijo fermentado e vegetais.

Outros estudo realizado por Shen. et al. (2018) demosntrou os principais mecanismos dos probióticos, nas quais vão incluir a competição por locais de adesão e nutrientes, na manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal normal, aumento da função de barreira e tolerância imunológica da mucosa, promovendo a secreção de fatores anti-inflamatórios e a função do sistema imunológico, inibindo o crescimento de bactérias nocivas no intestino.

A ativação, migração, proliferação, diferenciação e manutenção de uma variedade de células imunes da mucosa, são reguladas diretamente pela microbiota residente. Essas células imunes ativadas cooperam para manter a homeostase intestinal em hospedeiros normais (MISHIMA; RYAN, 2020).

Shen. et al. (2018) observou que, quando o equilíbrio da microbiota intestinal é quebrado, o chamado disbiose, a função de defesa intestinal e a função imunorreguladora são diminuídas, a imunidade do corpo é reduzida e os fatores patogênicos são aumentados de modo a causar invasão da mucosa intestinal.

Por outro lado, Illiano, et al. (2020) comprova que a microbiota residente pode influenciar a função do SNC de várias maneiras, por meio da liberação de moléculas que, uma vez em circulação, podem atingir o SNC e ativar receptores específicos nas células neurais. Evidenciado por Zorzo, (2017) em seus estudos, na qual o mesmo ressalta que por meio dessas moléculas sinalizadoras vai envolver sinalizações e interações complexas nos neurônios que são capazes de afetar a excitabilidade dos neurônios do SNE, como também a função motora do trato gastrointestinal.

A comunicação do microbioma intestinal para o SNC ocorre principalmente através de intermediários derivados de microrganismos, segundo Osadchiy, et al. (2019) nas quais está incluso os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), ácidos biliares secundários (2BAs) e metabólitos de triptofano. A interrupção dessa relação complexa está associada à patogênese de vários distúrbios, levando ao desenvolvimento e as doenças do Sistema Nervoso Entérico e Central, incluindo distúrbios de motilidade, distúrbios comportamentais, doenças neurodegenerativas e distúrbios neuroimunes segundo (STRANDWITZ, 2018).

Em estudos realizados por Banfi et al. (2021) o conduto anatômico-fisiológico do Eixo Microbiota Intestino Cérebro é representado por vias neurais do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o SNE, hormonal (ou seja, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) e

humoral. Enquanto Cryan, (2019) ao realizar os mesmo estudos, comprovou que o Sistema Nervoso Autônomo (ramos simpático e parassimpático), em combinação com a atividade do SNE e a modulação pelo SNC, é responsável por manter a homeostase fisiológica, além de responder às áreas endócrinas, motoras, autonômicas e comportamentais.

Sun e colaboradores. (2020) em seu respectivo estudo, aponta que o SNA em combinação com o Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (HPA), modula a função intestinal em situações estressantes, estimulando a liberação de moléculas sinalizadoras neuronais e neuroendócrinas, como norepinefrina, catecolaminas, serotonina (5-HT) e citocinas. Essas moléculas são liberadas pelos neurônios, células enterocromafins e células imunes no lúmen intestinal, afetando a composição e função da microbiota.

As células imunes inflamatórias ajudam a eliminar patógenos invasores por mecanismos imunes inatos e adaptativos altamente eficazes, de acordo com Cheng, et al. (2019) na qual a microbiota favorece a resposta imune inata contra patógenos, estimulando a secreção de peptídeos antimicrobianos e citocinas, como $TNF\alpha$, IL-22 e IL-17, ativando o inflamassoma para defesa antipatógeno.

Embora o SNE seja capaz de regular de forma independente as funções gastro intestinais básicas (GI), o controle central das funções intestinais é fornecido pelo Nervo Vago (NV), uma via neural importante para a comunicação bidirecional entre os micróbios intestinais e o cérebro mostrado nos estudos de Foster e colaboradores (2017). Pois conecta o SNC ao SNE, transferindo informações vitais para o SNC onde são decifradas, para então gerar uma resposta com base nas informações recebidas (DALTON, et al., 2019).

O Nervo Vago com suas fibras aferentes (80%) e eferentes (20%) segundo Banfi, D. et al. (2021), inervam as camadas mucosas e musculares de todo o intestino, desde o esôfago até a parte distal do cólon descendente. Essa relação recíproca garante um funcionamento integrado e coordenado das funções digestivas, como motilidade, sensibilidade, secreção, permeabilidade e imunidade (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2017).

Margolis e colaboradores (2020), afirmam que é necessário um sistema imunológico intacto para manter o equilíbrio entre a tolerância aos organismos comensais e a proteção simultânea do corpo contra a invasão microbiana patogênica. Além disso, a imunidade também desempenha um papel na mediação da comunicação entre a microbiota intestinal, o SNE e o cérebro mediados pelos Receptores Toll-like (TLRs) e peptidoglicanos.

Nos estudos de Boulangé et al. (2016), a microbiota intestinal foi recentemente reconhecida como um fator ambiental fundamental para as doenças metabólicas. Vista como um órgão endócrino separado, onde está envolvido por meio de um crosstalk molecular com

o hospedeiro, na manutenção da homeostase energética e na estimulação da imunidade do mesmo

Grifka, (2021) em seu estudo relata sobre o metabólito Triptofano (Trp), sendo encontrado em maior quantidade no intestino humano, é um aminoácido essencial derivado da dieta, portanto não pode ser produzido pela maioria dos animais. Algumas espécies bacterianas comensais podem gerar Trp, no entanto, a contribuição geral desses micróbios para o pool de Trp no trato gastrointestinal é limitada.

No eixo microbiota intestino cérebro, o metabolismo do Trp desempenha papel fundamental no sistema SNC e SNE, tendo como principal metabólito a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), segundo Deng, e colaboradores (2021), são produzidas principalmente pelas células enterocromafins, que modula a cognição, recompensa, processos fisiológicos, dentre outros, presente principalmente no trato gastrointestinal (90%) e no cérebro.

Segundo Gao, e colaboradores. (2020), a serotonina é uma molécula de monoamina, atuando no SNC como um neurotransmissor chave que está envolvido na modulação do controle emocional, ingestão alimentar, sono e processamento da dor. No entanto, a serotonina central representa apenas uma pequena proporção da serotonina total do corpo. Por outro lado, a microbiota comensal pode utilizar diretamente o triptofano luminal para a síntese de serotonina, como os *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* e *Klebsiela*.

Agus e colaboradores, (2018) em seu estudo apresenta as vias de metabolismo do Trp, na qual segue três vias principais no trato gastrointestinal: a transformação direta de Trp em várias moléculas, incluindo ligantes do receptor de hidrocarboneto aril (AhR) pela microbiota intestinal; a via da quinurenina (KP) em células imunes e epiteliais via indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) 1; a via de produção de serotonina (5-hidroxitriptamina) em células enterocromafins via Trp hidroxilase 1 (TPH1). Seguimos a via Trp hidroxilase 1 e 2.

No intestino, as células enterocromafins (ECs) expressam triptofano hidroxilase-1 (TPH1), enquanto os neurônios serotoninérgicos expressam triptofano hidroxilase-2 (TPH 2) no sistema nervoso central e no sistema nervoso entérico. O TPH1 e TPH2 convertem Trp no intermediário L-5-hidroxitriptofano (5-HTP) e L-aminoácido descarboxilase que converte 5-HTP em serotonina (5-hidroxitriptamina) (ROTH et al., 2021).

Contudo, resulta cada vez mais que a microbiota intestinal influencia não apenas a fisiologia gastrointestinal, mas também a função do sistema nervoso central, modulando as vias de comunicação do eixo microbiota intestino cérebro a partir dos diversos metabólitos microbianos intestinais (KENNEDY. et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Evidências mostraram que a microbiota intestinal tem um enorme potencial de modular as funções básicas do trato gastrointestinal e cérebro através de sinalizações e metabólitos derivados de microbianos por meio do Eixo microbiota intestino cérebro, uma via cruzada entre o intestino e cérebro. No entanto, há uma grande necessidade de produzir estudos longitudinais em humanos mostrando as causas e consequências em estados disbióticos já que, estão relacionadas a patogênese de vários distúrbios neuronais e neuroendócrinos. Novas abordagens experimentais nos próximos anos sem dúvida, levarão a descobertas cruciais ao Eixo intestino cérebro.

REFERÊNCIAS

- AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. **Gut**. v. 6, p. 1174-1182, 2021.
- AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. **Cell Host Microbe**. v. 06, p. 716-724, 2018.
- ANGELUCCI, F. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, p. 108. 22, 2019.
- BANFI, D. et al. Impact of Microbial Metabolites on Microbiota-Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. **International journal of molecular sciences**. v. 22, p. 1623, 2021.
- BARBUTI, R. C.; MARIA DO CARMO, F. P. **Eixo microbiota-intestino-cérebro e o uso deprobióticos**. 2019.
- BONAZ, B. et al. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. **Frontiers in Immunology** v. 8, p. 1452, 2017.
- BOULANGÉ, C. L. et al. "Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease". **Genome Medicine**. v. 8, p.42, 2016.
- CHENG, H. et al. Interações entre a microbiota intestinal e a resposta imune inata do hospedeiro contra patógenos. **Fronteiras em imunologia**. v. 10, p. 607, 2019.
- CONRADO, B. Á et al. Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. **Cadernos UniFOA**, v. 13, n. 36, p. 71-78, 2018.
- CRYAN, J. F. et al. "The Microbiota-Gut-Brain Axis". **Physiological Reviews**. v. 4, p.

1877-2013,2019.

DALTON, A. et al. Exercite a influência no eixo microbioma-intestino-cérebro. **Micróbios intestinais**. v. 10, p. 555-568, 2019.

DENG, Y. et al. Envolvimento do eixo microbiota-intestino-cérebro no estresse crônico de contenção: distúrbios da via metabólica da quinurenina no intestino e no cérebro. **Micróbios intestinais**. v. 13. p. 1-16, 2021.

FOSTER, J. A.; RINAMAN, L.; CRYAN, J. F. Estresse e eixo intestino-cérebro: regulação pelo microbioma. **Neurobiology of Stress**. v. 7, p. 124-136, 2017.

GAO, K. et al. Metabolismo do triptofano: uma ligação entre a microbiota intestinal e o cérebro. **Avanços na nutrição (Bethesda, Md.)** v. 11, 2020.

GRIFKA, W. et al. Aminoácido Trp: Os impactos distantes do hospedeiro e do metabolismo do triptofano comensal. **Fronteiras em imunologia**. v. 12, 2021.

ILLIANO, P. et al. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. **Febs Journal**. v. 5, p. 833-855, 2020.

KENNEDY P. J. et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. **Neuropharmacology**. v.112, p. 399-412, 2017.

KHAN, A. et al. Compreendendo os efeitos da disbiose da microbiota intestinal na doença hepática gordurosa não alcoólica e o possível papel dos probióticos: atualizações recentes. **Intestinal Journal Biology**. v. 3, p. 818-833, 2021.

KIM, S.; COVINGTON, A.; PAMER, E. G. A microbiota intestinal: Antibióticos, resistência à colonização e patógenos entéricos. **Avaliações imunológicas**. v. 1, p. 90-105, 2017.

LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. The healthy human microbiome. **Genome medicine**. v. 1, p. 51, 2016.

MARGOLIS, K. G. et al. O Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro: Da Motilidade ao Humor. **Gastroenterologia**. v. 5, p. 1486-1501, 2020.

MARKOWIAK, P.; ŚLIŻEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**. v. 9, p. 1021, 2017.

MILANI, C. et al. Os primeiros colonizadores microbianos do intestino humano: composição, atividades e implicações para a saúde da microbiota intestinal infantil. **Microbiology Molecular Biology Reviews**. v.4, p. 81, 2017.

MISHIMA, Y.; RYAN, B. S. Manipulação da microbiota residente para melhorar a função imunológica regulatória para tratar doenças inflamatórias intestinais. **Revista de gastroenterologia**. v.1, p. 4-14, 2020.

NÓBREGA, L. K. S.; JÚNIOR, F. P. A.; CARMO, E.S. Óleos essenciais com efeito sobre *Malassezia spp.*: uma revisão integrativa. **Revista de Biotecnologia & Ciência**. v.8, n.2, p.

45, 2019.

OLIVEIRA, J. O. et al. Fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal neonatal—um estudo de evidências. **Diversitas Journal**. v. 5, p. 2868-2880, 2020.

OLIVEIRA, L.V. et al. Aleitamento materno e microbiota intestinal como fatores de proteção contra o desenvolvimento de alergias em crianças. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE**. v. 6, p. 149-149, 2021.

OSADCHIY, V. et al. O Eixo Intestino-Cérebro e o Microbioma: Mecanismos e Implicações Clínicas. **Gastroenterologia clínica e hepatologia: o jornal oficial de prática clínica da American Gastroenterological Association**. v. 17, p. 322-332, 2019.

PANNARAJ, P. S. et al. Associação entre as comunidades bacterianas do leite materno e o estabelecimento e desenvolvimento do microbioma intestinal infantil. **JAMA Pediatrics**. v.7, p. 647- 654, 2017.

PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Microbiota intestinal em doenças digestivas. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 3, p. 255–262, 2017.

QUINONES, E. M. et al. Disbiose intestinal e uso de prebióticos e probióticos como promotores da saúde humana. **Revista Higei@-Revista Científica de Saúde**, v. 2, n. 3, 2018.

ROTH, W. et al. Metabolismo do triptofano e homeostase do intestino-cérebro. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**. v. 22, p. 2973, 2021.

SACRAMENTO, M. J. S. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas”**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SHEN, Z. H, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. **World Journal Gastroenterology**. v.1, p. 5-14, 2018.

STRANDWITZ, P. Modulação de neurotransmissores pela microbiota intestinal. **Pesquisa do cérebro**. v. 16, p. 128-133, 2018.

SUN, L. J.; LI, J. N.; NIE, Y. Z. Hormônios intestinais na conversa cruzada microbiota-intestino cérebro. **Chinese Medical Journal**. v. 7, p. 826-833, 2020.

WANG, Y. P. Eixo Microbiota-cérebro do intestino. **Jornal Médico Chinês**. v. 19, p. 2373–2380, 2016.

ZORZO, R. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. **International Journal of Nutrology**. v. 10, p. 298-305, 2017.