

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

THOMAS RAUBACH HOFFMANN VIEIRA

**RELAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO NOS
SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO COM O CONSUMO
DE FIBRAS DIETÉTICAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Porto Alegre

2022

THOMAS RAUBACH HOFFMANN VIEIRA

**Relação do Eixo Microbiota-intestino-cérebro nos sintomas de
ansiedade e depressão com o consumo de fibras dietéticas:
Revisão da literatura**

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Comissão de Graduação do
curso de Nutrição da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito
parcial e obrigatório para obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.**

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Cristine Luft

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Vieira, Thomas Hoffmann

RELAÇÃO DO EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO NOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO COM O CONSUMO DE FIBRAS DIETÉTICAS: REVISÃO DE LITERATURA / Thomas Hoffmann Vieira. -- 2022.

46 f.

Orientadora: Vivian Cristine Luft.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Microbiota. 2. Ansiedade. 3. Depressão. 4. Prebióticos. 5. Fibras na Dieta. I. Luft, Vivian Cristine, orient. II. Título.

RESUMO

Depressão e ansiedade compõem atualmente os transtornos mentais mais incapacitantes e estão entre as 25 principais causas de sobrecarga dos sistemas de saúde em todo o mundo. Ampliar a compreensão sobre a etiologia e fisiopatologia dos sintomas de ansiedade e depressão pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento. Neste sentido, é promissor o estudo da microbiota. Na presente revisão da literatura, foi investigada a associação entre as principais vias de comunicação da microbiota e o cérebro, apresentando como a microbiota pode interferir nos sintomas de ansiedade e depressão do hospedeiro, especialmente em dietas ricas em fibras, com enfoque nos metabólitos microbianos e na biossíntese de serotonina. Os artigos foram pesquisados nas plataformas online de dados: Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Embase. Os descritores utilizados foram "microbiota"; "gut microbiome", "Intestinal microbiota", "depression", "anxiety", "depressive disorder", "behavior", "anxiety disorder", "antidepressant", "dietary fiber", "prebiotics", "plant-based diet", "vegetarian diet". A revisão se deu de forma ampla, não sistemática, sendo os artigos selecionados por conveniência, tendo como critério subjetivo sua relevância em relação ao tema. É evidenciado que o eixo cérebro-intestino-microbiota é um sistema complexo e interativo que inclui uma grande rede de comunicação neuroimunoendócrina com o sistema nervoso central. A interação pelo eixo ocorre principalmente através dos ácidos graxos de cadeia curta, da estimulação do nervo vago pela serotonina intestinal, do controle do metabolismo do triptofano, favorecendo a síntese de serotonina no cérebro, e da regulação imunológica, fatores que podem modular o humor do hospedeiro. O baixo consumo de fibras e prebióticos, cada vez mais comum, demonstra possuir grande influência na desregulação do perfil bacteriano intestinal e na sua baixa variedade, desregulando a comunicação pelo eixo, favorecendo em muitos casos sintomas de ansiedade e depressão. No entanto, mais ensaios clínicos, através de maiores coletas de dados e abordando mecanismos mais precisos, são necessários para definirmos claramente o papel do eixo cérebro-intestino-microbiota nos sintomas de ansiedade e depressão. Uma maior compreensão do papel do eixo cérebro-intestino-microbiota na depressão e ansiedade fornecerá novas abordagens terapêuticas para apoiar a saúde mental.

Palavras-chave: Microbiota; Ansiedade; Depressão; Prebióticos; Fibras na Dieta.

Abstract

Depression and anxiety currently make up the most disabling mental disorders and are among the top 25 causes of burdening health systems worldwide. Expanding understanding of the etiology and pathophysiology of anxiety and depression symptoms can contribute to the development of prevention and treatment strategies. In this sense, the study of the microbiota is promising. In the present literature review, the association between the main communication pathways of the microbiota and the brain was investigated, showing how the microbiota can interfere with the symptoms of anxiety and depression of the host, especially in diets rich in fiber, with a focus on microbial metabolites and in serotonin biosynthesis. The articles were searched on the online data platforms: Google Scholar, SciELO, PubMed and Embase. The descriptors used were "microbiota"; "gut microbiome", "Intestinal microbiota", "depression", "anxiety", "depressive disorder", "behavior", "anxiety disorder", "antidepressant", "dietary fiber", "prebiotics", "plant-based diet ", "diet vegetarian". The review took place in a broad, non-systematic way, with articles selected for convenience, having as a subjective criterion their relevance in relation to the topic. It is evident that the brain-gut-microbiota axis is a complex and interactive system that includes a large neuroimmunoendocrine communication network with the central nervous system. Interaction by the axis occurs mainly through short-chain fatty acids, stimulation of the vagus nerve by intestinal serotonin, control of tryptophan metabolism, favoring the synthesis of serotonin in the brain, and immune regulation, factors that can modulate the mood of the patient. host. The low consumption of fiber and prebiotics, which is increasingly common, shows to have a great influence on the deregulation of the intestinal bacterial profile and its low variety, deregulating communication through the axis, favoring in many cases symptoms of anxiety and depression. However, more clinical trials, through larger data collection and addressing more precise mechanisms, are needed to clearly define the role of the brain-gut-microbiota axis in symptoms of anxiety and depression. A greater understanding of the role of the brain-gut-microbiota axis in depression and anxiety will provide new therapeutic approaches to support mental health.

Keywords: Microbiota; Anxiety; Depression; Prebiotics; Dietary Fiber.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVO GERAL	8
4. METODOLOGIA	9
5. REVISÃO DA LITERATURA	9
1) Principais aspectos fisiológicos da Depressão e Ansiedade	9
2) Eixo Intestino-cérebro-microbiota	11
3) Comunicação bilateral com o sistema nervoso central	12
4) Principais mecanismos de comunicação das bactérias com o SNC	13
5) A microbiota e o Sistema Imunológico	15
6) Composição da Microbiota Intestinal	16
7) Principais métodos de pesquisa para estudar os efeitos da microbiota no hospedeiro	17
8) Principal interferência da microbiota nas células enterocromafins	19
9) Alterações na microbiota pelo consumo de fibras e alimentos	20
10) Recomendação para consumo de Fibras Dietéticas	21
11) Prebióticos e sua importância para o hospedeiro	22
12) Microbiota nos sintomas de depressão e ansiedade	24
6. CONCLUSÃO	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal evoluiu junto ao ser humano desde o seu princípio, trazendo uma série de adaptações e benefícios, principalmente na regulação neuroimuno endócrina do hospedeiro, onde regula o sistema imunológico evitando a colonização de patógenos; auxilia na sinalização hormonal intestinal; controla a produção de serotonina intestinal que interage com o nervo vago; e modula o metabolismo do triptofano, precursor da serotonina no cérebro (Davenport ER, 2017, Cryan JF, 2019, Gensollen T, 2016, Borre YE, 2014, Holscher HD, 2017). Pesquisas apontam que o microbioma desregulado pode estar relacionado a sintomas de ansiedade e depressão (Foster and McVey Neufeld 2013; Chang, Wei, and Hashimoto 2022). De todos os microorganismos que se hospedam nos humanos, a maior e mais diversificada população deles está no intestino, especialmente no intestino grosso (Zhernakova et al. 2016; Rinninella et al. 2019). A microbiota responde às alterações ocorridas no ambiente e no corpo do hospedeiro de forma muito rápida, isto ocorre pois ela é altamente adaptada a fisiologia e a genética dos seres vivos (David et al. 2014; Hills et al. 2019).

Na última década, as pesquisas sobre a microbiota aumentaram após evidências apontarem que as bactérias intestinais podem influenciar no sistema nervoso central (SNC), fomentando o interesse em elucidar os mecanismos pelos quais a microbiota pode influenciar na fisiologia e comportamento do hospedeiro (Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; Carabotti et al. 2015). Grande parte da comunicação da microbiota com o cérebro ocorre pelos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produzidos pela fermentação bacteriana dos prebióticos da dieta, onde auxilia na oferta energética e na regulação neuroinflamatória do cérebro (Koh et al. 2016; Parada Venegas et al. 2019). Os ácidos graxos de cadeia curta também sinalizam positivamente a síntese de serotonina intestinal, a qual interage com o nervo vago, se comunicando com regiões cerebrais de controle alimentar e das emoções, podendo alterar o humor do hospedeiro (Fülling, Dinan, and Cryan 2019; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018). Outro mecanismo pelo qual a microbiota influencia no sistema nervoso central é através do metabolismo do triptofano, aminoácido precursor da serotonina no cérebro, onde as bactérias auxiliam na manutenção da oferta do triptofano para síntese do neurotransmissor (S. M.

O'Mahony et al. 2015; Hamon and Blier 2013). A fisiologia do hospedeiro também pode ser beneficiada através do controle imunológico dos metabólitos e das citocinas anti-inflamatórias bacterianas (Rea, Dinan, and Cryan 2016; Gill et al. 2018), que podem modular o estresse oxidativo e a inflamação cerebral (Monda et al. 2017; Foster, Rinaman, and Cryan 2017; Swann et al. 2020).

Uma dieta rica em fibras e com grande variedade de vegetais, confere um perfil de bactérias mais diverso ao hospedeiro, onde a diversidade taxonômica é o principal marcador de bom funcionamento da microbiota, se relacionando com marcadores de saúde, como a diminuição da inflamação e do estresse (Swann et al. 2020; Halfvarson et al. 2017; Crumeyrolle-Arias et al. 2014; Zhernakova et al. 2016; Bailey et al. 2011). Entretanto, a dieta mais disseminada na população de países industrializados e países emergentes é pobre em fibras e rica em produtos processados, o que favorece uma menor diversidade bacteriana, reduzindo os efeitos benéficos ao sistema nervoso central (Taylor and Holscher 2020; Qin et al. 2010; Singh et al. 2021; T. Yang et al. 2015; Vangay et al. 2018; Zinöcker and Lindseth 2018).

A relação entre microbiota e sistema nervoso central é bidirecional, de modo que as emoções liberam neurotransmissores que agem no intestino, modulando motilidade, tônus muscular e absorção dos nutrientes. E a microbiota e os sensores intestinais realizam a comunicação reversa, onde a serotonina intestinal e sua interação com o nervo vago envia sinais a centros de emoções e comportamento no cérebro (Fung 2020; Geva-Zatorsky et al. 2017; K. M. Neufeld et al. 2011). O impacto das alterações neurofisiológicas proporcionadas pela microbiota intestinal possui grande relevância, a ponto de reconhecer o intestino como “segundo cérebro” (Sherwin et al. 2019; Quigley 2017).

Diversos estudos vêm demonstrando os mecanismos pelos quais a microbiota pode modular o comportamento do hospedeiro, bem como influenciar nos sintomas de ansiedade e depressão. A comunicação com eixo intestino-microbiota-cérebro ocorre principalmente através dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produção e secreção de serotonina intestinal, sinalização do nervo vago, regulação do metabolismo do triptofano, precursor da serotonina produzida no cérebro, e do controle energético inflamatório do sistema imunológico (Cryan et al. 2019; O'Mahony et al. 2015; Carhart-Harris and Nutt 2017; Rieder et al.

2017; Fung, Olson, and Hsiao 2017; Simpson et al. 2021b; Foster and McVey Neufeld 2013).

É importante lembrarmos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, que os sintomas de depressão e ansiedade são modulados por um diverso conjunto de fatores individuais, como família, comunidade e fatores estruturais, podendo se combinar para proteger ou prejudicar a saúde mental. Mesmo que muitas pessoas sejam resistentes a desenvolverem transtornos mentais, as pessoas expostas a situações adversas, como pobreza, violência, deficiência e desigualdade, sofrem maiores riscos para desenvolverem estes transtornos. Os fatores de risco e de proteção incluem fatores psicológicos e biológicos individuais, como habilidades emocionais e genética. Mudanças na estrutura e função cerebral influenciam o impacto de muitos fatores de risco e proteção (WHO, Mental disorders. 2022).

A população que sofre com sintomas de depressão e ansiedade cresce progressivamente, sendo a principal causa de perda de capacidade ao redor do mundo (“GBD” 2020; Chang, Wei, and Hashimoto 2022). São poucos os trabalhos científicos que abordam a modulação dos sintomas de ansiedade e depressão pela microbiota. Porém, com as descobertas recentes, se evidenciou o grande potencial das bactérias intestinais em influenciar processos no sistema nervoso central, onde uma dieta diversificada e rica em fibras pode auxiliar a proteger o cérebro do hospedeiro (Cryan et al. 2019; Taylor and Holscher 2020; Simpson et al. 2021a). Visto que grande parte da população apresenta atualmente sintomas de ansiedade e depressão, que o tratamento farmacológico não é plenamente eficaz para todos, onde o ajuste do medicamento correto e na dose apropriada para cada indivíduo requer tempo e comprometimento profissional e do paciente, torna-se enriquecedor para profissionais de saúde elucidar mecanismos auxiliares para prevenção e tratamento dos sintomas.

2. JUSTIFICATIVA

Visto que a depressão e ansiedade são atualmente os dois transtornos mentais mais incapacitantes, ambos classificados entre as 25 principais causas de sobrecarga dos sistemas de saúde em todo o mundo (“GBD” 2020; Chang, Wei, and Hashimoto 2022; OMS 2017; Simpson et al. 2021a), e que as estratégias vigentes, focadas no tratamento clínico farmacológico convencional, são insuficientes para

conter esse agravo de saúde na população, se faz relevante investigar a etiologia e fisiopatologia dos sintomas de ansiedade e depressão. Tendo em vista que a microbiota se relaciona com o sistema nervoso central, modulando o metabolismo do triptofano, a produção de serotonina, a sinalização do nervo vago, e citocinas inflamatórias, é promissor elucidar os mecanismos que podem auxiliar no tratamento e na prevenção dos sintomas de ansiedade e depressão.

3. OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre as principais vias de comunicação da microbiota e o cérebro, apresentando como a microbiota pode interferir nos sintomas de ansiedade e depressão do hospedeiro, especialmente em dietas ricas em fibras.

4. METODOLOGIA

Este trabalho apresenta-se no formato de revisão de literatura na temática da relação microbiota intestinal, fibras da dieta e sintomas de depressão e ansiedade. Os artigos foram pesquisados nas plataformas online de dados: Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Embase. Os descritores utilizados foram "microbiota"; "gut microbiome", "Intestinal microbiota", "depression", "anxiety", "depressive disorder", "behavior", "anxiety disorder", "antidepressant", "dietary fiber", "prebiotics", "plant-based diet", "vegetarian diet". A revisão se deu de forma ampla, não sistemática, sendo os artigos selecionados por conveniência, tendo como critério subjetivo sua relevância em relação ao tema.

5. REVISÃO DA LITERATURA

1) Principais aspectos fisiológicos da Depressão e Ansiedade

A depressão afeta mais de 350 milhões de pessoas no mundo, sendo a principal causa de perda de capacidade, especialmente em jovens e adultos. O estudo global da carga de doenças apontou a depressão e ansiedade como os dois transtornos mentais mais incapacitantes, ambos classificados entre as 25 principais causas de sobrecarga dos sistemas de saúde em todo o mundo em 2019 ("GBD" 2020; Chang, Wei, and Hashimoto 2022; OMS 2017; Simpson et al. 2021a). Após a

disseminação da pandemia pelo Coronavírus houve uma piora global nos marcadores de bem-estar mental, onde a ansiedade, estresse e isolamento social aumentaram as possibilidades em desenvolver sintomas de ansiedade e depressão (OMS, Mental disorders, 2020). A depressão não é apenas um transtorno mental, mas também uma alteração fisiológica, com alterações em neurotransmissores cerebrais, queda da neurogênese, com prejuízo da neuroplasticidade e formação de circuitos neuronais anormais. Pela queda da serotonina no transtorno, a qual modula a ativação do vago no intestino, regulando motilidade e tônus muscular, demonstra que há interação da depressão e ansiedade também com o sistema nervoso entérico, modulando o perfil da microbiota e seus metabólitos (Mahar et al. 2014; Fülling, Dinan, and Cryan 2019; B. Liu et al. 2017; Chaudhury, Liu, and Han 2015).

A serotonina (5-hidroxitriptamina) é um neurotransmissor com importante significado fisiológico no corpo humano, sendo o principal alvo das terapias medicamentosas para sintomas de ansiedade e depressão, e está envolvida na regulação de muitos processos-chave, incluindo comportamentos, humor, secreção gastrointestinal e motilidade (Berger, Gray, and Roth 2009; Bamalan, Moore, and Al Khalili 2022; Bandelow, Michaelis, and Wedekind 2017). Os antidepressivos que atuam no sistema serotoninérgico são utilizados como medicamentos de primeira linha para muitos transtornos psiquiátricos, como transtorno depressivo maior e ansiedade. Embora seja amplamente distribuída por todo o corpo, 90-95% da serotonina é produzida e secretada no trato gastrointestinal, onde interage com o nervo vago (S. M. O'Mahony et al. 2015).

A fisiopatologia dos sintomas de depressão e ansiedade envolvem principalmente quatro aspectos onde o eixo microbiota-intestino-cérebro exerce influência: a perda de cognição e função no cérebro, a sensibilidade ao estresse, o sistema imunológico e o sistema intestinal. Os sintomas de depressão e ansiedade podem ser altamente influenciados por fatores modulados pela microbiota, como inflamação crônica, produção de serotonina e BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Mahar et al. 2014; B. E. Leonard 2005). A disfunção no eixo microbiota-intestino-cérebro ocorre principalmente na presença de distúrbios gastrointestinais e anormalidades na microbiota intestinal, favorecendo a inflamação e a redução de neurotransmissores intestinais (Siobhain M. O'Mahony et al. 2017; Collins and Bercik 2009). A deficiência de serotonina, principal neurotransmissor monoaminérgico, é muito difundida na ciência por possuir relação com sintomas de

ansiedade e depressão, sendo hoje o sistema serotoninérgico, o principal alvo das terapias farmacológicas, visando aumentar a disponibilidade e permanência da serotonina no cérebro.

A recuperação dos níveis de serotonina através de fármacos como os tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina e inibidores da monoamina oxidase, reduz os sintomas de ansiedade e depressão no indivíduo (Hamon and Blier 2013; Hirschfeld 2000; Pytka et al. 2016). No entanto, estes fármacos, que são utilizados como primeira linha de ação, não são suficientes para reduzir os sintomas de modo a eliminá-los em todos os pacientes. A hipótese da deficiência da serotonina vem explicando grande parte de fisiopatologia dos sintomas de depressão há muitas décadas, entretanto cerca de 30% dos pacientes não respondem aos fármacos antidepressivos e ansiolíticos, indicando haver outros sistemas e mecanismos fisiológicos envolvidos, onde a microbiota vem ocupando espaço importante pelo seu envolvimento com humor e comportamento do hospedeiro (Sanada et al. 2020; Hamon and Blier 2013).

2) Eixo Intestino-cérebro-microbiota

Nas últimas décadas houve um grande aumento na quantidade de publicações científicas sobre o eixo intestino-cérebro, onde se descobriu a importante conexão intestinal com o SNC, sendo possível através da evolução das tecnologias e sua capacidade de gerar dados mais robustos e precisos. Com o surgimento das ciências ômicas, capazes de identificarem o perfil das espécies bacterianas intestinais, foi possível mensurar os genes, as proteínas e os metabólitos produzidos pela microbiota, onde se relacionou diferentes perfis de bactérias com possíveis alterações no humor do hospedeiro (Sekirov et al. 2010; Lynch and Pedersen 2016). Com o recente aumento exponencial nas publicações sobre a microbiota, vem se descobrindo que o perfil bacteriano intestinal desregulado pode favorecer sintomas de ansiedade e depressão (Carabotti et al. 2015; Galley et al. 2014; Bailey et al. 2011), principalmente pelo metabolismo do triptofano, pelos ácidos graxos de cadeia curta, pela serotonina intestinal que interage com o nervo vago, e da regulação imunológica, influenciando na inflamação e no aporte energético cerebral (Cryan et al. 2019; Rea, Dinan, and Cryan 2016; S. M. O'Mahony et al. 2015).

A compreensão deste eixo microbiota-intestino-cérebro vem se tornando popular nos estudos das alterações fisiológicas em doenças psiquiátricas, como transtornos de espectro do autismo, esquizofrenia (Grochowska, Wojnar, and Radkowski 2018; Srikantha and Mohajeri 2019), incluindo transtornos psiquiátricos de maior prevalência na população, como a o transtorno depressivo maior e ansiedade (Simpson et al. 2021b; Huang and Wu 2021; Neufeld et al. 2011). A correlação da microbiota com as doenças psiquiátricas vem estimulando um número cada vez maior de cientistas a pesquisar as vias de comunicação da microbiota com o cérebro e suas possíveis relações com sintomas de ansiedade e depressão. Até agora as pesquisas são insuficientes para compreender totalmente a abrangência dos efeitos da comunicação entre a microbiota e o sistema nervoso central, porém, reunindo diferentes estudos sobre as principais vias pelas quais as bactérias interferem no funcionamento do cérebro, é possível identificar parte dos efeitos da microbiota no humor do hospedeiro (Margolis, Cryan, and Mayer 2021; Sanada et al. 2020). As principais vias de comunicação entre a microbiota e o cérebro até o momento estudadas incluem, o sistema imunológico (Geva-Zatorsky et al. 2017), o sistema nervoso entérico (Carabotti et al. 2015; Fung 2020) por meio do nervo vago (Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018), a síntese da serotonina através das células enterocromafins (O'Mahony et al. 2015; K. M. Neufeld et al. 2011), e pelos metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) Tanca et al. 2018; Parada Venegas et al. 2019), peptideoglicanos (Cryan et al. 2019; Fung 2020) e aminoácidos de cadeia ramificada (Kawase et al. 2017; Karusheva et al. 2019).

3) Comunicação bilateral com o sistema nervoso central

A presença do bioma de bactérias comensais em nosso intestino é essencial para o bom funcionamento imunológico, pois formam uma barreira contra patógenos, modulando a produção de citocinas anti-inflamatórias, o metabolismo energético, além de outros aspectos primordiais na fisiologia que podem modular a saúde e comportamento do hospedeiro, devido a constante ação da comunicação bilateral pelo eixo microbiota-intestino-cérebro (Dinan and Cryan 2017; Macpherson and Uhr 2004; Kawase et al. 2017). A comunicação bilateral entre os trilhões de microorganismos que compõem o perfil da microbiota intestinal e o sistema nervoso

central do hospedeiro, ocorre em ambos sentidos, onde não só a microbiota e seu perfil de bactérias interfere no funcionamento cerebral, mas o contrário também ocorre, onde o sistema nervoso central e o humor do hospedeiro interferem na composição e produção da microbiota intestinal. (Dinan and Cryan 2017; Rieder et al. 2017; Simpson et al. 2021a). Pesquisas mostram o potencial da microbiota em modular todas as vias neuro imuno endócrinas de comunicação intestino-cérebro, onde estudos apontaram que o humor do hospedeiro interfere no funcionamento intestinal e na microbiota, e no outro sentido da comunicação, a modificação do perfil microbiológico intestinal pode alterar o comportamento do hospedeiro e a responsividade aos estresses ambientais, podendo favorecer sintomas de ansiedade e depressão (Carabotti et al. 2015; Galley et al. 2014; Bailey et al. 2011).

Ferramentas moleculares e metagenômicas desenvolvidas recentemente estão permitindo aos pesquisadores analisar as alterações na microbiota, observando com detalhes a modificação de sua estrutura e função das bactérias conforme as mudanças ambientais do hospedeiro (Lynch and Pedersen 2016; Bruce-Keller et al. 2015; S. R. Gill et al. 2006). Modificações no ambiente e na fisiologia do hospedeiro, incluindo estresse físico e emocional, podem alterar o perfil das bactérias (Taylor and Holscher 2020; David et al. 2014; Foster, Rinaman, and Cryan, 2017). Pesquisas apontam que mesmo uma exposição ao estresse de curto prazo já altera significativamente a proporção relativa entre as principais cepas bacterianas (Foster, Rinaman, and Cryan 2017; Bailey et al. 2011). Ao mesmo tempo, há uma significativa influência da microbiota no funcionamento cognitivo e humor do hospedeiro, através da sinalização bioquímica do eixo microbiota-intestino-cérebro, por meio de mecanismos metabólicos, hormonais, neurais e imunológicos (Foster and McVey Neufeld 2013; Taylor and Holscher 2020).

Além dos metabólitos microbianos, e do metabolismo do triptofano, que podem modular aspectos neurais, o nervo vago e sua interação com a serotonina intestinal, é a principal via de comunicação neural do intestino com o SNC, ligado ao núcleo do trato solitário (NTS), faz feedback em tempo real das alterações na microbiota e intestino, às redes reguladoras da emoção e da recompensa nos centros superiores do cérebro, favorecendo a comunicação bidirecional do humor do hospedeiro com a microbiota (Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; W. Han et al. 2018).

A sinalização bidirecional entre a microbiota e o SNC é um aspecto fundamental para o bem estar do indivíduo, pois as alterações intestinais enviam

sinais para o cérebro que podem modular o comportamento do hospedeiro rapidamente (David et al. 2014; Rieder et al. 2017; Rhee, Pothoulakis, and Mayer 2009). A natureza dinâmica das alterações da microbiota elucidada até então vai muito além do estimado pelos pesquisadores, estamos apenas começando a compreender como a diversidade e distribuição dos filos bacterianos contribuem com o estado de saúde e doença no hospedeiro (Yatsunencko et al. 2012; David et al. 2014; Carabotti et al. 2015).

4) Principais mecanismos de comunicação das bactérias com o SNC

Grande parte da comunicação da microbiota com o cérebro ocorre pelos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produzidos pela fermentação bacteriana dos prebióticos da dieta, auxiliando, entre outras funções, na oferta energética para o sistema imunológico intestinal e na regulação neuroinflamatória do cérebro (Koh et al. 2016; Parada Venegas et al. 2019). Os ácidos graxos de cadeia curta também modulam a síntese entérica de serotonina, pois se ligam e estimulam as células enterocromafins produtoras do neurotransmissor, interagindo com as fibras aferentes vagais, o qual se comunica com regiões cerebrais de controle alimentar e das emoções (Fülling, Dinan, and Cryan 2019; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018). Outro mecanismo pela qual a microbiota influencia no sistema nervoso central é através do metabolismo do triptofano, aminoácido precursor da síntese de serotonina. As bactérias auxiliam na absorção e metabolismo do triptofano da dieta, favorecendo sua oferta no sistema nervoso central para síntese da 5-hidroxitriptamina (S. M. O'Mahony et al. 2015; Hamon and Blier 2013).

A fisiologia do hospedeiro também pode ser beneficiada através do controle imunológico pelas citocinas e metabólitos anti-inflamatórios bacterianos, reduzindo a neuroinflamação e auxiliando no aporte energético cerebral, auxiliando na redução do estresse oxidativo (Rea, Dinan, and Cryan 2016; Gill et al. 2018). A microbiota intestinal consegue controlar a inflamação cerebral pois reside na maior defesa imunológica do hospedeiro, onde modula a produção da maior quantidade de citocinas inflamatórias, as quais circulam por todo o sistema. Uma microbiota desregulada favorece a produção de citocinas inflamatórias e aumenta a

neuroinflamação (Monda et al. 2017; Foster, Rinaman, and Cryan 2017; Swann et al. 2020).

A microbiota vem se tornando uma peça chave para maior entendimento do comportamento do hospedeiro, principalmente através da modulação da produção de serotonina intestinal e cerebral pela influência no metabolismo do triptofano, dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que podem influenciar diretamente ou indiretamente outros importantes neurotransmissores relacionados ao humor do hospedeiro (Reigstad et al. 2015; Bertrand and Bertrand 2010; O'Sullivan et al. 2011; Yang et al. 2021).

As bactérias podem modular a produção intestinal da serotonina, principalmente pela influência dos AGCCs, onde se ligam nas células enterocromafins sinalizando na sua biossíntese. As bactérias também modulam o metabolismo do triptofano, único aminoácido precursor da produção de serotonina, favorecendo a síntese do neurotransmissor no cérebro do hospedeiro, sendo essencial para controle do humor e comportamento do hospedeiro através do sistema serotoninérgico. (Simpson et al. 2021a; O'Mahony et al. 2015; Bravo et al. 2011). Além do triptofano e da serotonina, a microbiota pode modular a expressão e liberação de diversas proteínas e metabólitos, que modulam a síntese de hormônios intestinais e neuropeptídeos, onde os principais são os AGCCs e BDNF, podendo influenciar no humor do hospedeiro (Parada Venegas et al. 2019; O'Sullivan et al. 2011; Koh et al. 2016). Os estudos então apontam que as principais vias de comunicação da microbiota com o sistema nervoso central se dá através da produção de AGCCs; do nervo vago, que interage com a serotonina intestinal (Fülling, Dinan, and Cryan 2019; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018); através do controle do metabolismo do triptofano, que favorece na síntese de serotonina no cérebro (S. M. O'Mahony et al. 2015; Hamon and Blier 2013); pela sinalização bacteriana para produção de BDNF (Margolis, Cryan, and Mayer 2021; Huang and Wu 2021); e através do controle imunológico das citocinas anti-inflamatórias bacterianas (Rea, Dinan, and Cryan 2016; Gill et al. 2018).

5) A microbiota e o Sistema Imunológico

Os microrganismos intestinais também regulam e influenciam na sinalização imunológica que ocorre entre o intestino e cérebro, principalmente através da produção dos ácidos graxos de cadeia curta citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (Foster, Rinaman, and Cryan 2017; Fung 2020). O sistema imunológico entérico constitui uma das maiores barreiras defensivas do hospedeiro, agindo na defesa contra a infecção de patógenos, o qual é influenciado direta e indiretamente pelos microrganismos da microbiota. A comunicação entre o microbioma, presente no intestino grosso e no delgado, com o tecido linfóide intestinal é muito importante para a homeostase do sistema defensivo, pois este tecido corresponde a 70% do sistema imunológico total do hospedeiro (Bengmark 2013; Vighi et al. 2008).

A presença do bioma de bactérias comensais em nosso intestino é essencial para o bom funcionamento imunológico, podendo modular a saúde e comportamento do hospedeiro, devido a constante ação das citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias com o sistema nervoso central. (Dinan and Cryan 2017; Macpherson and Uhr 2004; Kawase et al. 2017). A microbiota também auxilia a fornecer energia para o bom funcionamento imunológico através dos ácidos graxos de cadeia curta. Estes metabólitos são os principais produtos da atividade fermentativa da microbiota sobre os prebióticos, tendo como principal exemplo a fibra alimentar dos carboidratos complexos (So et al. 2018; Cotillard et al. 2013). Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), são majoritariamente acetato, propionato e butirato, os quais são fonte energética para o sistema nervoso hospedeiro, reduzindo os níveis de glicose, e para o sistema imunológico, favorecendo citocinas anti-inflamatórias (P. A. Gill et al. 2018; Tahara et al. 2018; Pluznick 2017). A contribuição energética dos AGCCs, em relação às calorias digeridas diretamente na dieta, é relativamente pequena, porém devido sua grande influência no aporte energético intestinal, traz grandes benefícios para o sistema imunológico e para o sistema nervoso do hospedeiro (Macfarlane and Macfarlane 2012; So et al. 2018). Os ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela microbiota possuem o potencial de modular importantes funções fisiológicas intestinais, envolvendo inflamação, secreção e motilidade (Koh et al. 2016; Parada Venegas et al. 2019).

6) Composição da Microbiota Intestinal

Conhecendo mais a comunidade microbiana, hoje se sabe que os trilhões de microorganismos que a compõem representam mais de 10 vezes o número de células humanas (Thursby and Juge 2017). Nos humanos, o intestino grosso em equilíbrio contém 10 elevado na 14 a 10 elevado na 15 em quantidade de bactérias, o que representa até 100 vezes o número de células eucarióticas humanas (Zhernakova et al. 2016; S. R. Gill et al. 2006). Se for somado o conteúdo genético dos microorganismos intestinais, será obtido um número de genes que equivale a aproximadamente 150 vezes o de humanos, com uma variedade imensamente maior (Qin et al. 2010). As bactérias são classificadas em filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (Arumugam et al. 2011; Qin et al. 2010). Os filos de bactérias dominantes residentes no intestino são os *Firmicutes*, *bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*, sendo que os quatro primeiros filos representam cerca de 90% de todos os microorganismos intestinais (Zhernakova et al. 2016; Qin et al. 2010).

A maioria dos filos bacterianos são muito diversos, alguns possuem até mais de 1000 espécies distintas envolvidas (Qin et al. 2010; S. R. Gill et al. 2006). Os dois filos mais prevalentes no intestino são os Firmicutes e Bacteroidetes, representando cerca de 70 a 75% de um microbioma saudável (K.-A. M. Neufeld et al. 2011; Cryan et al. 2019). O filo Firmicutes é formado por mais de 200 gêneros diferentes, como *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococos*, *Staphylococcus* e *Ruminococcus*. No filo dos Bacteroidetes, *Bacteroides* e *prevotella* são os dois gêneros predominantes. O filo *Actinobactéria* possui a *Bifidobacterium* como seu gênero dominante, o qual possui diversas espécies que demonstraram benefícios em ensaios pré-clínicos (Bercik et al. 2011; Kolida, Meyer, and Gibson 2007; Arumugam et al. 2011; Zhernakova et al. 2016). Como a microbiota é altamente variável entre os indivíduos, não é possível estimar uma composição ideal para o perfil microbiano saudável, pois cada uma será adaptada ao ambiente específico de cada hospedeiro (Rinninella et al. 2019). Hoje já está bem elucidado que o equilíbrio da microbiota influencia a digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes, (Koh et al. 2016; Burokas et al. 2017). A grande variação do perfil da microbiota do hospedeiro entre indivíduos de populações similares é modulada principalmente pelos hábitos de vida, cultura, dieta, genética, método de parto, infecções, uso de antibióticos e

exposição ao estresse físico e emocional (David et al. 2014; J. Gilbert et al. 2018; J. A. Gilbert et al. 2016; Thursby and Juge 2017). O início da vida é uma fase chave para o desenvolvimento da diversidade microbiológica, que influenciará diretamente no futuro da saúde do hospedeiro (Cryan et al. 2019). O microbioma intestinal é muito importante para o metabolismo saudável do hospedeiro, pois produz AGCCs, os quais servem como fonte energética, através do metabolismo dos prebióticos, como as fibras. As bactérias também auxiliam no metabolismo auxiliando na decomposição de proteínas endógenas e exógenas, na degradação do ácido biliar, na digestão e absorção de vitaminas, como ácido fólico e vitamina K, e na síntese outros compostos bioativos (Beaumont et al. 2017; Rinninella et al. 2019; Le Chatelier et al. 2013; Parada Venegas et al. 2019; Nicholson et al. 2012). Com o envelhecimento ocorre diminuição da diversidade do microbioma, fator chave para a saúde do hospedeiro, pois com menos espécies e populações de bactérias adaptadas no intestino, reduz a produção de SCFAs, de citocinas anti-inflamatórias, e se modula negativamente a produção de serotonina intestinal e no cérebro. A exposição ao estresse excessivo e o envelhecimento, em particular, contribui para acelerar a redução da variedade microbiana (Morgan and Huttenhower 2012; Taylor and Holscher 2020; Galley et al. 2014; Bharwani et al. 2016; Crumeyrolle-Arias et al. 2014; Frank and Pace 2008).

7) Principais métodos de pesquisa para estudar os efeitos da microbiota no hospedeiro

Os principais estudos que analisam o eixo microbiota-intestino-cérebro vêm utilizando técnicas de intervenções no microbioma em pesquisas com animais, onde manipulam o perfil das bactérias intestinais. Os principais métodos aplicados nas pesquisas para estudar a interação da microbiota com o cérebro são: pesquisas com transplantes de microbiota fecal (TMF) (Bruce-Keller et al. 2015; Kelly et al. 2016; Zheng et al. 2016; S. Han, Shannahan, and Pellish 2016), estudos com roedores livres de microorganismos, conhecidos como *germ-free* (GF) (K. M. Neufeld et al. 2011), depleção da microbiota induzida por antibióticos (Desbonnet et al. 2015; Staley et al. 2017), intervenções com suplementação de prebióticos e probióticos (Burokas et al. 2017; Fukui et al. 2018), técnicas de vagotomia (Fülling, Dinan, and

Cryan 2019; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; Wang and Powley 2007) ,e análise de infecções gastrointestinais (Singh et al. 2021; Bindels et al. 2015; van Nood et al. 2013).

Um dos importantes avanços nestes estudos foi a identificação dos diferentes perfis bacterianos específicos que hospedam o intestino, denominados enterótipos. Através da metagenômica foi possível identificar grande parte das espécies bacterianas intestinais, onde cada indivíduo possui um perfil diferentes, que oferecem distintas funções ao seu hospedeiro (Morgan and Huttenhower 2012; Arumugam et al. 2011). O transplante de microbiota fecal (TMF) é a transferência da microbiota de um indivíduo para outro, e se tornou um dos métodos mais relevantes para estudo na área, pois quando transplantados, doadores e receptor estabelecem microbiotas semelhantes (Jiang et al. 2015; Zhou et al. 2017).

Um dos métodos mais importantes usados para estudar aspectos da comunicação vagal no eixo microbiota-intestino-cérebro, foi o uso da vagotomia, onde se corta o nervo vago de roedores. Estudos demonstraram que hospedeiros com sua comunicação vagal intestinal retirada, não demonstraram sinais centrais de espécies importantes da microbiota, como os *Lactobacillus* e *bifidobacterium*, podendo influenciar na possibilidade de desenvolver distúrbios de humor e neurocomportamentais (Bercik et al. 2011; Bravo et al. 2011; Taylor and Holscher 2020; Fülling, Dinan, and Cryan 2019). Isso se explica, pois o principal nervo que transporta os sinais dos eixo microbiota-intestino-cérebro é o Vago, por isso vários estudos têm dado foco em analisar principalmente o ramo aferente, pois o conhecimento atual sobre seus sinais estão incompletos (Fülling, Dinan, and Cryan 2019). O ramo aferente do vago, que representa cerca de 80% do nervo, o qual transmite os sinais da microbiota para o núcleo do trato solitário e núcleo dorsal da rafe (NDR), regiões cerebrais que se comunicam com as redes superiores reguladoras das emoções, da motivação, e da recompensa, sendo esta a principal via de comunicação da microbiota com o cérebro. (Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; W. Han et al. 2018). As evidências até agora sugerem que o nervo vago não interage diretamente com a microbiota, pois as fibras aferentes são distribuídas por toda a parede digestiva, porém não ultrapassam a camada epitelial (Wang and Powley 2007). A comunicação do eixo pelo nervo vago ocorre de forma indireta através da detecção dos metabólitos bacterianos, que se difundem pela parede

intestinal, e da influência que estes exercem no epitélio intestinal sobre as células enteroendócrinas e enterocromafins (ECCs) (T. Wu et al. 2013; Raybould 2010).

8) Principal interferência da microbiota na serotonina intestinal

As células enterocromafins estão localizadas no epitélio intestinal, onde produzem e armazenam o maior estoque de serotonina do corpo humano, o qual é um neurotransmissor chave para a comunicação do eixo-microbiota-intestino (Carhart-Harris and Nutt 2017; Simpson et al. 2021a). A principal interferência da microbiota intestinal nas células enterocromafins ocorre através do controle da produção de triptofano, o aminoácido essencial para síntese de Serotonina (O'Mahony et al. 2015). A serotonina age bidirecionalmente, onde no intestino regula a motilidade, tônus e secreções digestivas, e no SNC modula todos aspectos relacionados ao sistema serotoninérgico, como a resposta ao estresse, emoções, apetite, sexualidade, controle motor, ritmo circadiano, entre outros, fazendo da serotonina uma das mais importantes vias de comunicação intestino-cérebro (Carhart-Harris and Nutt 2017; Simpson et al. 2021a; Reigstad et al. 2015; Bertrand and Bertrand 2010). As células enteroendócrinas, que representam 1% das células intestinais, são importantes reguladoras das funções gastrointestinais, e agem em conjunto com as células enterocromafins. Quando são ativadas pela presença de alimentos no lúmen, as células enteroendócrinas modulam, através do nervo vago, a secreção dos hormônios colecistoquinina e secretina, os quais estimulam a contração da vesícula biliar, a secreção de enzimas digestivas, influenciando na motilidade, na digestão e absorção dos nutrientes. Os SCFAs da microbiota também interagem com as células enteroendócrinas e enterocromafins, estimulando a triptofano hidroxilase 1 resultando em síntese de serotonina nestas células do epitélio (Carhart-Harris and Nutt 2017; Fülling, Dinan, and Cryan 2019; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; Reigstad et al. 2015)

O nervo Vago possui receptores de serotonina (5-HT₃, 5-HT₄) localizados nas fibras aferentes vagais, que comunicam as células enteroendócrinas e enterocromafins ao Núcleo do trato solitário e ao Núcleo dorsal da Rafe, regiões do cérebro que interagem com os centros de emoções e humor do hospedeiro (T. Wu et al. 2013; Gunawardene, Corfe, and Staton 2011; Carhart-Harris and Nutt 2017). De

fato, o eixo microbiota-intestino-cérebro é muito complexo, onde o microbioma intestinal possui grande potencial de influenciar o comportamento do hospedeiro, pela sua estreita relação com o nervo Vago, e com o controle da absorção e transporte do triptofano, precursor da serotonina no cérebro, podendo modular o comportamento e humor do hospedeiro (Cryan et al. 2019; Koh et al. 2016; Swann et al. 2020; Reigstad et al. 2015; Bonaz, Bazin, and Pellissier, 2018).

9) Alterações na microbiota pelo consumo de fibras e alimentos

Um vasto grupo de estudos na literatura apoia o papel da fibra na saúde, incluindo uma relação dose-resposta de maior consumo de fibra e menores taxas de mortalidade (L. Liu, Wang, and Liu 2015). A saúde e a diversidade do perfil taxonômico bacteriano intestinal depende das escolhas dos alimentos para consumo do hospedeiro, onde os prebióticos são os mais benéficos para a saúde da microbiota. Estudos de intervenções de longo prazo, entre dietas ricas em fibras e quantidade de espécies bacterianas da microbiota, apontaram que o consumo deste prebióticos podem aumentar drasticamente a variedade taxonômica, sendo esta a principal medida para mensurar a saúde da microbiota (Sonnenburg et al. 2016; De Filippo et al. 2010; Cotillard et al. 2013; Le Chatelier et al. 2013). As fibras são polímeros presentes nos carboidratos, as quais são resistentes à digestão e a absorção intestinal, divididas em solúveis e não solúveis. As fibras não solúveis não são prebióticos diretos, pois não são digeridas pelas bactérias, porém ao se manterem no lúmen em processo de fricção com a parede intestinal, aumentam o espessamento do muco onde reside a microbiota intestinal e auxilia na motilidade intestinal. As fibras não solúveis também auxiliam na formação do bolo fecal e da renovação do epitélio intestinal. Já as fibras solúveis são os principais prebióticos da dieta servindo de alimento para a microbiota. As fibras solúveis são submetidas no intestino ao processo de fermentação bacteriana, onde são digeridas em maior proporção pelas espécies bacterianas adaptadas ao consumo de fibras, modulando o perfil da microbiota, bem como a produção dos AGCCs e das citocinas anti-inflamatórias (So et al. 2018; Turner and Lupton 2011; Zinöcker and Lindseth 2018)

A diversidade do microbioma é altamente influenciada pela composição da dieta do hospedeiro, sendo que a quantidade e natureza dos carboidratos,

proteínas, lipídeos e micronutrientes interfere no perfil bacteriano a cada refeição, de modo que diferentes perfis de microbiota podem favorecer alterações no humor do hospedeiro (David et al. 2014; Beaumont et al. 2017; Hills et al. 2019). Um grande exemplo são os hábitos alimentares típicos da população dos Estados Unidos, que no geral são marcados por uma dieta rica em proteína animal gordurosa e ultra-processados, conferindo abundância de bactérias inflamatórias tolerantes à bile (*Alistipes*, *Bilophila* e *Bacteroides*), as quais estão relacionados com a resistência à insulina e citocinas pró-inflamatórias, podendo de forma indireta favorecer sintomas de ansiedade e depressão (Vangay et al. 2018; G. D. Wu et al. 2011; De Filippo et al. 2010; Jiang et al. 2015). A presença de fibras alimentares tem se mostrado um dos fatores primordiais para a composição saudável e diversificada da microbiota (Swann et al. 2020; Taylor and Holscher 2020; Rinninella et al. 2019).

10) Recomendação para consumo de Fibras Dietéticas

A fibra dietética já é amplamente reconhecida como fator essencial para uma dieta saudável, porém a ingestão inadequada é comum em muitos países, como nos Estados Unidos (McGill CR, 2015, Holscher HD, 2017). Nos países de alta renda observa-se uma tendência na população em se afastar do consumo de alimentos integrais ricos em fibras e se aproximar de *fast foods* e processados, tendo consequências graves para a saúde pública (Vangay et al. 2018; Veronese et al. 2018; Swann et al. 2020; Holscher 2017). O consumo adequado de fibras para indivíduos saudáveis é definido como 14 gramas de fibras a cada 1000 kcal consumidas (Anderson et al. 2009; Turner and Lupton 2011). O consumo de fibras entre populações rurais em comparação com as de grandes centros urbanos desenvolvidos é muito diferente. A dieta industrializada, é a mais difundida nas grandes cidades (Vangay et al. 2018), e apresenta baixa quantidade de fibras, alto teor de gordura, proteína animal, açúcar e amido. É descrito um consumo 7 vezes menor de fibras dietéticas nos Estados Unidos em comparação a comunidades rurais de países africanos, como a Tanzânia e Burkina Faso (De Filippo et al. 2010; Schnorr et al. 2014). Em média um adulto nos Estados Unidos consome entre 12-18 gramas de fibras ao dia, no Reino Unido 14 gramas, e na média europeia entre 16 e 29 gramas ao dia (King, Mainous, and Lambourne 2012). Estudos transversais em

humanos ao redor do mundo mostraram que a maior ingestão de fibras está relacionada com o aumento da diversidade da comunidade microbiana, se relacionando com a melhor saúde do hospedeiro (Veronese et al. 2018; Tap et al. 2015; Roberfroid et al. 2010).

11) Prebióticos e sua importância para o hospedeiro

Os prebióticos são usados principalmente pela microbiota para produção de AGCCs, majoritariamente acetato, propionato e butirato, os quais são fonte energética para o sistema nervoso hospedeiro, reduzindo os níveis de glicose, e para o sistema imunológico, favorecendo citocinas anti-inflamatórias (Reigstad et al. 2015; Zhang et al. 2013; Garrido, Dallas, and Mills 2013; Vandenplas, De Greef, and Veereman 2014) Os prebióticos são as moléculas presentes no intestino capazes de serem metabolizadas pelas bactérias, entre eles estão os aminoácidos de cadeia ramificada, polifenóis, ácidos graxos poli insaturados, porém os mais importantes são as fibras dietéticas, que influenciam diretamente na produção de AGCCs, modulando a saúde do hospedeiro (Mirzaei et al. 2021; Reigstad et al. 2015).

As fibras dietéticas solúveis, como a inulina e frutooligosacarídeos (FOS), são os principais prebióticos para a microbiota, os quais são seletivamente fermentados pelas bactérias, e resultam em mudanças específicas na atividade e/ou no perfil da microbiota, conferindo benefícios a saúde do hospedeiro (Bindels et al. 2015; Liu, Wang, and Liu 2015; Anderson et al. 2009). Não só as fibras que escapam da digestão no intestino superior, mas também proteínas, peptídeos, polifenóis e ácidos graxos insaturados, são fermentados pelas bactérias no ceco e cólon do hospedeiro, demonstrando a grande influência da dieta na microbiota (Macfarlane and Macfarlane 2012). Porém, quando as fibras alimentares estão em falta, o microbioma se altera e passa a dar preferência por outras fontes energéticas como proteínas dietéticas, proteínas endógenas, e gorduras, resultando em menor crescimento bacteriano, o que reduz a atividade da microbiota, e conseqüentemente a produção de SCFAs, favorecendo uma menor produção de serotonina e citocinas anti-inflamatórias (P. A. Gill et al. 2018; Macfarlane and Macfarlane 2012; Russell et al. 2011). A ingestão adicional de prebióticos, para estas dietas ricas em proteínas ou gorduras, restaura a concentração de microorganismos benéficos, reduz os

níveis de metabólitos tóxicos, aumentando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (Holscher 2017; Gibson et al. 2017; Stephen et al. 2017).

A principal classe de prebióticos, além das proteínas e ácidos graxos, são as fibras solúveis, que representam carboidratos com grau de polimerização maior que 2, não hidrolisados ou absorvidos no intestino (Stephen et al. 2017; So et al. 2018). Estes incluem a inulina, frutooligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeo (GOS), amido resistente, entre outras fibras solúveis, lembrando que nem todas as fibras dietéticas são prebióticas, apenas as solúveis (Stephen et al. 2017; So et al. 2018). Exemplos de fontes alimentares típicas de prebióticos incluem, frutas e vegetais, como banana, brócolis, mamão, e grãos como aveia e trigo (Schwingshackl et al. 2017). Com o aumento da adesão à dieta ocidental, rica em gorduras e proteínas animais ao redor do mundo, houve uma queda na ingestão das fibras alimentares, essenciais para o eixo neuroimunoendócrino do hospedeiro, se correlacionando com o aumento na incidência de doenças inflamatórias, transtorno de ansiedade, obesidade, síndrome metabólica, estresse, entre outras comorbidades (Bindels et al. 2015; Burokas et al. 2017; Kazemi et al. 2019). O aumento do consumo de prebióticos proporciona aumento na abundância de bactérias fermentadoras de carboidratos, as quais estão envolvidas na síntese de citocinas anti-inflamatórias, onde o butirato é o SCFA mais produzido nessas bactérias (Reigstad et al. 2015; Zhang et al. 2013; Garrido, Dallas, and Mills 2013; Vandenplas, De Greef, and Veereman 2014). Dietas saudáveis ricas em fibras auxiliam na composição saudável da microbiota, favorecendo o bem-estar do hospedeiro através do eixo microbiota-intestino-cérebro (Rinninella et al. 2019; Sekirov et al. 2010).

As inulinas são exemplos de prebióticos bem estabelecidos por trazer benefícios ao hospedeiro, as quais são encontradas por exemplo, na cebola, alho, trigo, banana, entre uma gama variada de outras frutas e vegetais (Ramirez-Farias et al. 2009; Bindels et al. 2015; Kolida, Meyer, and Gibson 2007). Estudos em humanos demonstraram que a inulina favorece o crescimento de *Bifidobacterium* e *Faecali-bactéria prausnitzii*, aumentando a produção de butirato, auxiliando na regulação neuroimunoendócrina, reduzindo o estresse, favorecendo a prevenção de sintomas de ansiedade e depressão (Veronese et al. 2018; Taylor and Holscher 2020; Ramirez-Farias et al. 2009). Há muito tempo, estudos em ratos com colite já demonstraram que a administração de inulina, através de sal de sódio de sulfato de dextrano, aumentou significativamente a quantidade de *Lactobacillus*,

reduzindo os sintomas da colite através da melhora imunológica (Videla et al. 2001). Outros estudos, mostram que a suplementação de inulina com galactooligossacarídeos, durante a gravidez e lactação, aumenta a proteção da permeabilidade intestinal da prole, reduz o risco de desenvolver alergias alimentares, e diminuição nos níveis de histamina (Bouchaud et al. 2016). Galactooligossacarídeo (GOS) são prebióticos conhecidos por estarem presentes no leite humano ((Barile and Rastall 2013). Bebês alimentados com fórmula suplementada contendo imuno-galactooligossacarídeo, um exemplo de GOS, tiveram aumento na abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* em comparação ao grupo controle não suplementado (Vandenplas, De Greef, and Veereman 2014; Garrido, Dallas, and Mills 2013). Essas duas espécies específicas também se mostraram mais abundantes no estado de saúde do hospedeiro em comparação com o patológico (Marchesi et al. 2016; Clemente et al. 2012). Idosos suplementados com GOS relataram aumento significativo na abundância de *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, resultando na redução das citocinas pró-inflamatórias, e aumento das anti-inflamatórias, IL-10 E IL-8 (Schmidt et al. 2015; Vulevic et al. 2015). Estudos em animais têm demonstrado que a administração de GOS tem potencial para atenuar os sintomas de ansiedade e depressão do hospedeiro através da redução da inflamação (Savignac et al. 2016; Rea, Dinan, and Cryan 2016). Os Frutooligossacarídeos são conhecidos por serem encontrados em maiores concentrações nas frutas (Veronese et al. 2018). Um estudo com administração de FOS em mulheres obesas relatou aumento da abundância em *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* nas hospedeiras, reduzindo a inflamação crônica da obesidade (Dewulf et al. 2013). Estudos com administração de FOS e GOS demonstraram reduzir a liberação de corticosterona induzida pelo estresse, relacionado com aumento significativo nas concentrações de acetato e propionato, juntamente com redução nos níveis de isobutirato (Burokas et al. 2017; F. Liu et al. 2017). Além disso, ratos suplementados com FOS e GOS passaram mais tempo no centro do teste de campo aberto, demonstrando menor agitação, indicando redução no fenótipo da ansiedade (Burokas et al. 2017; R. T. Liu, Walsh, and Sheehan 2019). Outro estudo demonstrou que os participantes ingeriam mais de 5 gramas de FOS e GOS diariamente obtiveram maior abundância de bifidobactérias e redução nos sintomas da depressão e ansiedade, e outros participantes com dietas ricas em fibras dietéticas e ômega-3, apresentam potencial

redução nos sintomas do estresse, ansiedade e depressão (Taylor and Holscher 2020).

12) Microbiota nos sintomas de depressão e ansiedade

Existem poucos estudos na área ainda, porém cada vez mais vem se demonstrando que as bactérias intestinais podem influenciar nos sintomas de depressão e ansiedade do hospedeiro (Mirzaei et al. 2021; Taylor and Holscher 2020; Huang and Wu 2021). Muitas modificações na microbiota em transtornos depressivos se assemelham com as ocorridas na ansiedade, associando estes dois distúrbios (Foster and McVey Neufeld 2013; R. T. Liu, Walsh, and Sheehan 2019). Consideráveis evidências sugerem que manter uma dieta saudável, juntamente com uma microbiota diversificada, pode reduzir os sintomas e o risco de desenvolver depressão, principalmente quando há alto consumo de fibras e outros prebióticos (Saghafian et al. 2018; Z. Yang et al. 2020; Opie et al. 2015). Uma das linhas de estudo mais promissoras para compreender como que a microbiota pode auxiliar na redução da ansiedade em dietas equilibradas e ricas em fibras são as pesquisas com transplante de microbiota fecal (Cryan and Dinan 2015; Jiang et al. 2015). Essa técnica permitiu aos pesquisadores fazerem inferências mais concretas sobre como perfis bacterianos podem alterar o comportamento do hospedeiro. O sucesso do transplante fecal começou com a descoberta da sua alta taxa de sucesso no tratamento de infecção refratária por *Clostridium Difficile* (Zhou et al. 2017; S. Han, Shannahan, and Pellig 2016). Estas pesquisas começaram a revelar que vários fenômenos comportamentais, como sintomas de ansiedade e depressão, poderiam ser transferidos por TMF (transplante de microbiota fecal), mostrando que a microbiota é peça chave para a modulação do humor do hospedeiro (Kelly et al. 2016; Zheng et al. 2016; Bruce-Keller et al. 2015). Diversos aspectos fisiológicos podem ser transplantados pela microbiota fecal, até a composição física, onde ratos adquiriram maiores taxas de gordura, mantendo a dieta inalterada, apenas por receberem TMF de um doador obeso (Zhou et al. 2017; Jiang et al. 2015).

Através de amostras fecais, foi possível visualizar um perfil bacteriano intestinal entre os pacientes com transtorno depressivo maior. Estudos mostraram correlações entre os pacientes com Depressão e o perfil de seu microbioma, onde evidenciaram, que Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria estavam

aumentados em muitos casos, enquanto Firmicutes estava diminuído nos pacientes com depressão em comparação com os controles (Jiang et al. 2015). Diversos trabalhos vêm sugerindo que a inflamação sistêmica e do cérebro, moduladas pela permeabilidade e barreira imunológica intestinal, podem estar intimamente relacionadas com os sintomas de depressão e ansiedade através da regulação imunológica (Rea, Dinan, and Cryan 2016; Parada Venegas et al. 2019; Haroon and Miller 2017).

Estudos em animais revelaram que o estresse crônico induz uma permeabilidade intestinal excessiva, permitindo que substâncias tóxicas, como lipopolissacarídeos, atuem inflamando o intestino em seguida, eventualmente, à inflamação neural. Nesse sentido, o aumento da inflamação intestinal induzida por lipopolissacarídeos ou infecção bacteriana correlaciona-se com a ativação microglial elevada e liberação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro (Rea, Dinan, and Cryan 2016; Huang and Wu 2021; Savignac et al. 2016)

O córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala desempenham um papel vital na regulação da emoção, respostas ao estresse, autocontrole, motivação e reação cognitiva, mas em pacientes deprimidos a função do córtex pré-frontal e hipocampo é prejudicada e reduzida, enquanto a atividade da amígdala está aumentada (Serafini 2012). A hipótese tradicional do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual também é produzido pela microbiota, postula que o BDNF é um importante regulador da neurogênese e que os sintomas depressivos surgem da diminuição também do conteúdo de BDNF, ocasionando conseqüentemente aumento da apoptose neural. Portanto, terapias antidepressivas de longa duração aumentam os fatores neurotróficos, incluindo o BDNF, estimulam a neurogênese, reduzem a apoptose neuronal do hipocampo e melhoram o humor e a cognição (Anhet Rot, Mathew, and Charney 2009; Mahar et al. 2014; Sahay and Hen 2007). Pesquisas posteriores descobriram que pacientes deprimidos não apenas apresentam neurogênese prejudicada, mas também como o crescimento perturbado de neurônios, plasticidade sináptica reduzida, função da mielina prejudicada e diminuição da neuroplasticidade total (B. Liu et al. 2017; Chaudhury, Liu, and Han 2015; Serafini 2012). A inflamação do hospedeiro também é uma importante característica patológica da depressão. Pacientes deprimidos apresentam maior desregulação imunológica e inflamação crônica, fatores que podem favorecer o surgimento de sintomas de depressão e ansiedade (Schiepers, Wichers, and Maes

2005; Rook and Lowry 2008; Gill et al. 2018). A hipótese das citocinas postula que na depressão as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- α , aumentam em quantidade, enquanto as citocinas anti-inflamatórias, incluindo interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β) diminuem, de modo que a microbiota desempenha papel chave no controle de suas concentrações. As citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas bactérias intestinais podem inibir o feedback negativo do eixo HPA, aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, reduzir a síntese de serotonina, perturbar os sistemas glutamatérgicos, podendo resultar em sintomas de ansiedade e depressão (Yang et al. 2021; O'Brien, Scott, and Dinan 2004; Brian E. Leonard 2018; Haroon and Miller 2017).

A depressão e ansiedade são multifatoriais, e os pacientes muitas vezes sofrem de vários distúrbios simultaneamente, como disfunção cerebral e disfunção periférica, distúrbios hipotalâmicos, desregulação imunológica e distúrbios nervosos do intestino, todos estes interagem entre si e favorecem os sintomas. A principal interação entre a microbiota e os sintomas de ansiedade e depressão através do eixo de comunicação, se dá pelo nervo vago e pelo controle da serotonina (Carhart-Harris and Nutt 2017; O'Mahony et al. 2015; Bonaz, Bazin, and Pellissier 2018; Huang and Wu 2021). Embora a serotonina seja amplamente conhecida por controlar o sistema serotoninérgico no cérebro, o maior volume do neurotransmissor é armazenado e secretado pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal. Isto evidencia um dos grandes motivos pelo qual a crescente literatura conecta a microbiota intestinal aos sintomas de ansiedade e depressão (Carhart-Harris and Nutt 2017; B. Liu et al. 2017; Jiang et al. 2015). O estresse crônico, como na inflamação intestinal e obesidade, a produção de serotonina pelas células enterocromafins, reduzindo os níveis no cérebro, o que ocasiona na desregulação de importantes funções intestinais, envolvendo inflamação, secreção e motilidade (Mahar et al. 2014; Maes et al. 2011; S. M. O'Mahony et al. 2015)

A microbiota intestinal é um componente chave para o bem-estar do hospedeiro, pois regula diversos aspectos do sistema nervoso central, com a ativação do sistema nervoso entérico (Avetisyan, Schill, and Heuckeroth 2015; Singh et al. 2021), afeta o desenvolvimento e a função do sistema imunológico (Honda and Littman 2016; Thaiss et al. 2014; Cryan and Dinan 2015), influenciando na permeabilidade da barreira hematoencefálica (Bien-Ly and Watts 2014), influencia a

síntese e reconhecimento de neurotransmissores (S. M. O'Mahony et al. 2015; Huang and Wu 2021), e afeta a neurogênese (Sahay and Hen 2007; O'Sullivan et al. 2011). Ainda faltam muitos estudos para compreendermos plenamente esta complexa comunicação da microbiota com o cérebro, porém reunindo resultados, diversas pesquisas apontam que as alterações da microbiota no humor do hospedeiro, serão uma direção promissora para terapia e prevenção dos sintomas de ansiedade e depressão (Margolis, Cryan, and Mayer 2021; Fung 2020; Sanada et al. 2020).

Ao contrário das dietas pobres em prebióticos, que estimulam citocinas inflamatórias e menores níveis de serotonina, as dietas saudáveis aumentam a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal, melhorando a saúde e o bem-estar do hospedeiro (Grochowska, Wojnar, and Radkowski 2018; Dash et al. 2015; X. Liu, Cao, and Zhang 2015; Marques et al. 2014). Dietas saudáveis, que mantêm um perfil benéfico da microbiota, são ricas em fibras alimentares, ácidos graxos insaturados e alimentos fermentados, contendo menos carboidratos refinados, ultraprocessados, ácidos graxos saturados, açúcar e aditivos alimentares. Dietas ricas em fibras podem estimular a proliferação de microrganismos benéficos, aumentando a produção de serotonina, BDNF e de citocinas anti inflamatórias, podendo influenciar nos sintomas de ansiedade e depressão do hospedeiro (Dash et al. 2015; Margolis, Cryan, and Mayer 2021; Burokas et al. 2017; Sanada et al. 2020)

6. CONCLUSÃO

É evidenciado que o eixo cérebro-intestino-microbiota é um sistema complexo e interativo que inclui uma grande rede de comunicação neuro imuno endócrina com o sistema nervoso central. A interação pelo eixo ocorre principalmente através dos ácidos graxos de cadeia curta, da estimulação do nervo vago pela serotonina intestinal, do controle do metabolismo do triptofano, favorecendo a síntese de serotonina no cérebro, e da regulação imunológica, fatores que podem modular o humor do hospedeiro. O baixo consumo de fibras e prebióticos, cada vez mais comum, demonstra possuir grande influência na desregulação do perfil bacteriano intestinal e na sua baixa variedade, desregulando a comunicação pelo eixo, favorecendo em muitos casos sintomas de ansiedade e depressão. No entanto, mais ensaios clínicos, através de maiores coletas de dados

e abordando mecanismos mais precisos, são necessários para definirmos claramente o papel do eixo cérebro-intestino-microbiota nos sintomas de ansiedade e depressão. Uma maior compreensão do papel do eixo cérebro-intestino-microbiota na depressão e ansiedade fornecerá novas abordagens terapêuticas para apoiar a saúde mental.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arumugam, Manimozhiyan, Jeroen Raes, Eric Pelletier, Denis Le Paslier, Takuji Yamada, Daniel R. Mende, Gabriel R. Fernandes, et al. 2011. "Enterotypes of the Human Gut Microbiome." *Nature* 473 (7346): 174–80.

<https://doi.org/10.1038/nature09944>.

Bailey, Michael T., Scot E. Dowd, Jeffrey D. Galley, Amy R. Hufnagle, Rebecca G. Allen, and Mark Lyte. 2011. "Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation." *Brain, Behavior, and Immunity* 25 (3): 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>.

Barile, Daniela, and Robert A. Rastall. 2013. "Human Milk and Related Oligosaccharides as Prebiotics." *Current Opinion in Biotechnology* 24 (2): 214–19. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.01.008>.

Beaumont, Martin, Kevin Joseph Portune, Nils Steuer, Annaïg Lan, Victor Cerrudo, Marc Audebert, Florent Dumont, et al. 2017. "Quantity and Source of Dietary Protein Influence Metabolite Production by Gut Microbiota and Rectal Mucosa Gene Expression: A Randomized, Parallel, Double-Blind Trial in Overweight Humans." *The American Journal of Clinical Nutrition* 106 (4): 1005–19. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158816>.

Bengmark, Stig. 2013. "Gut Microbiota, Immune Development and Function." *Pharmacological Research* 69 (1): 87–113.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>.

Bharwani, Aadil, M. Firoz Mian, Jane A. Foster, Michael G. Surette, John Bienenstock, and Paul Forsythe. 2016. "Structural & Functional Consequences of Chronic Psychosocial Stress on the Microbiome & Host." *Psychoneuroendocrinology* 63 (January): 217–27. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.001>.

Bindels, Laure B., Nathalie M. Delzenne, Patrice D. Cani, and Jens Walter. 2015. "Towards a More Comprehensive Concept for Prebiotics." *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 12 (5): 303–10.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47>.

Bonaz, Bruno, Thomas Bazin, and Sonia Pellissier. 2018. "The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis." *Frontiers in Neuroscience* 12: 49.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>.

Bouchaud, G., L. Castan, J. Chesné, F. Braza, P. Aubert, M. Neunlist, A. Magnan, and M. Bodinier. 2016. "Maternal Exposure to GOS/Inulin Mixture Prevents Food Allergies and Promotes Tolerance in Offspring in Mice." *Allergy* 71 (1): 68–76.

<https://doi.org/10.1111/all.12777>.

Bravo, Javier A., Paul Forsythe, Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savaignac, Timothy G. Dinan, John Bienenstock, and John F. Cryan. 2011. "Ingestion

of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (38): 16050–55.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.

Bruce-Keller, Annadora J., J. Michael Salbaum, Meng Luo, Eugene Blanchard, Christopher M. Taylor, David A. Welsh, and Hans-Rudolf Berthoud. 2015. “Obese-Type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity.” *Biological Psychiatry* 77 (7): 607–15.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012>.

Carabotti, Marilia, Annunziata Scirocco, Maria Antonietta Maselli, and Carola Severi. 2015. “The Gut-Brain Axis: Interactions between Enteric Microbiota, Central and Enteric Nervous Systems.” *Annals of Gastroenterology* 28 (2): 203–9.

Clemente, Jose C., Luke K. Ursell, Laura Wegener Parfrey, and Rob Knight. 2012. “The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View.” *Cell* 148 (6): 1258–70. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>.

Crumeyrolle-Arias, Michèle, Mathilde Jaglin, Aurélie Bruneau, Sylvie Vancassel, Ana Cardona, Valérie Dugé, Laurent Naudon, and Sylvie Rabot. 2014. “Absence of the Gut Microbiota Enhances Anxiety-like Behavior and Neuroendocrine Response to Acute Stress in Rats.” *Psychoneuroendocrinology* 42 (April): 207–17.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>.

Cryan, John F., Kenneth J. O’Riordan, Caitlin S. M. Cowan, Kiran V. Sandhu, Thomaz F. S. Bastiaanssen, Marcus Boehme, Martin G. Codagnone, et al. 2019. “The Microbiota-Gut-Brain Axis.” *Physiological Reviews* 99 (4): 1877–2013.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.

Desbonnet, Lieve, Gerard Clarke, Alexander Traplin, Orla O’Sullivan, Fiona Crispie, Rachel D. Moloney, Paul D. Cotter, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2015. “Gut Microbiota Depletion from Early Adolescence in Mice: Implications for Brain and Behaviour.” *Brain, Behavior, and Immunity* 48 (August): 165–73.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>.

Dewulf, Evelyne M., Patrice D. Cani, Sandrine P. Claus, Susana Fuentes, Philippe G. B. Puylaert, Audrey M. Neyrinck, Laure B. Bindels, et al. 2013. “Insight into the Prebiotic Concept: Lessons from an Exploratory, Double Blind Intervention Study with Inulin-Type Fructans in Obese Women.” *Gut* 62 (8): 1112–21.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>.

Dinan, Timothy G., and John F. Cryan. 2017. “Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health.” *Psychosomatic Medicine* 79 (8): 920–26.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>.

Emoto, Takuo, Tomoya Yamashita, Naoto Sasaki, Yushi Hirota, Tomohiro Hayashi, Anna So, Kazuyuki Kasahara, et al. 2016. “Analysis of Gut Microbiota in Coronary

Artery Disease Patients: A Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease.” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 23 (8): 908–21. <https://doi.org/10.5551/jat.32672>.

Foster, Jane A., and Karen-Anne McVey Neufeld. 2013. “Gut-Brain Axis: How the Microbiome Influences Anxiety and Depression.” *Trends in Neurosciences* 36 (5): 305–12. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>.

Frank, Daniel N., and Norman R. Pace. 2008. “Gastrointestinal Microbiology Enters the Metagenomics Era.” *Current Opinion in Gastroenterology* 24 (1): 4–10. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8>.

Fukui, Hirokazu, Tadayuki Oshima, Yoshiki Tanaka, Yosuke Oikawa, Yutaka Makizaki, Hiroshi Ohno, Toshihiko Tomita, Jiro Watari, and Hiroto Miwa. 2018. “Effect of Probiotic Bifidobacterium Bifidum G9-1 on the Relationship between Gut Microbiota Profile and Stress Sensitivity in Maternally Separated Rats.” *Scientific Reports* 8 (1): 12384. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30943-3>.

Fung, Thomas C, Christine A Olson, and Elaine Y Hsiao. 2017. “Interactions between the Microbiota, Immune and Nervous Systems in Health and Disease.” *Nature Neuroscience* 20 (2): 145–55. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>.

Galley, Jeffrey D., Michael C. Nelson, Zhongtang Yu, Scot E. Dowd, Jens Walter, Purnima S. Kumar, Mark Lyte, and Michael T. Bailey. 2014. “Exposure to a Social Stressor Disrupts the Community Structure of the Colonic Mucosa-Associated Microbiota.” *BMC Microbiology* 14 (July): 189. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189>.

Garrido, Daniel, David C. Dallas, and David A. Mills. 2013. “Consumption of Human Milk Glycoconjugates by Infant-Associated Bifidobacteria: Mechanisms and Implications.” *Microbiology (Reading, England)* 159 (Pt 4): 649–64. <https://doi.org/10.1099/mic.0.064113-0>.

Geva-Zatorsky, Naama, Esen Sefik, Lindsay Kua, Lesley Pasman, Tze Guan Tan, Adriana Ortiz-Lopez, Tsering Bakto Yanortsang, et al. 2017. “Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms.” *Cell* 168 (5): 928-943.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.022>.

Gibson, Glenn R., Robert Hutkins, Mary Ellen Sanders, Susan L. Prescott, Raylene A. Reimer, Seppo J. Salminen, Karen Scott, et al. 2017. “Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics.” *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 14 (8): 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

Gilbert, Jack A., Robert A. Quinn, Justine Debelius, Zhenjiang Z. Xu, James Morton, Neha Garg, Janet K. Jansson, Pieter C. Dorrestein, and Rob Knight. 2016.

“Microbiome-Wide Association Studies Link Dynamic Microbial Consortia to Disease.” *Nature* 535 (7610): 94–103. <https://doi.org/10.1038/nature18850>.

Gilbert, Jack, Martin J. Blaser, J. Gregory Caporaso, Janet Jansson, Susan V. Lynch, and Rob Knight. 2018. “Current Understanding of the Human Microbiome.” *Nature Medicine* 24 (4): 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>.

Gill, Steven R., Mihai Pop, Robert T. DeBoy, Paul B. Eckburg, Peter J. Turnbaugh, Buck S. Samuel, Jeffrey I. Gordon, David A. Relman, Claire M. Fraser-Liggett, and Karen E. Nelson. 2006. “Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome.” *Science (New York, N.Y.)* 312 (5778): 1355–59. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>.

Gunawardene, Ashok R., Bernard M. Corfe, and Carolyn A. Staton. 2011. “Classification and Functions of Enteroendocrine Cells of the Lower Gastrointestinal Tract.” *International Journal of Experimental Pathology* 92 (4): 219–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2011.00767.x>.

Halfvarson, Jonas, Colin J. Brislawn, Regina Lamendella, Yoshiki Vázquez-Baeza, William A. Walters, Lisa M. Bramer, Mauro D’Amato, et al. 2017. “Dynamics of the Human Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease.” *Nature Microbiology* 2 (February): 17004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>.

Han, Samuel, Sarah Shannahan, and Randall Pellish. 2016. “Fecal Microbiota Transplant: Treatment Options for Clostridium Difficile Infection in the Intensive Care Unit.” *Journal of Intensive Care Medicine* 31 (9): 577–86. <https://doi.org/10.1177/0885066615594344>.

Han, Wenfei, Luis A. Tellez, Matthew H. Perkins, Isaac O. Perez, Taoran Qu, Jozelia Ferreira, Tatiana L. Ferreira, et al. 2018. “A Neural Circuit for Gut-Induced Reward.” *Cell* 175 (3): 665–678.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>.

Hills, Ronald D., Benjamin A. Pontefract, Hillary R. Mishcon, Cody A. Black, Steven C. Sutton, and Cory R. Theberge. 2019. “Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease.” *Nutrients* 11 (7). <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.

Holscher, Hannah D. 2017. “Dietary Fiber and Prebiotics and the Gastrointestinal Microbiota.” *Gut Microbes* 8 (2): 172–84. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.

Karusheva, Yanislava, Theresa Koessler, Klaus Strassburger, Daniel Markgraf, Lucia Mastrototaro, Tomas Jelenik, Marie-Christine Simon, et al. 2019. “Short-Term Dietary Reduction of Branched-Chain Amino Acids Reduces Meal-Induced Insulin Secretion and Modifies Microbiome Composition in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 110 (5): 1098–1107. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz191>.

Kawase, Takahiro, Mao Nagasawa, Hiromi Ikeda, Shinobu Yasuo, Yasuhiro Koga, and Mitsuhiro Furuse. 2017. “Gut Microbiota of Mice Putatively Modifies Amino Acid

Metabolism in the Host Brain.” *The British Journal of Nutrition* 117 (6): 775–83.
<https://doi.org/10.1017/S0007114517000678>.

Kazemi, Asma, Ahmad Ali Noorbala, Kamal Azam, Mohammad Hadi Eskandari, and Kurosh Djafarian. 2019. “Effect of Probiotic and Prebiotic vs Placebo on Psychological Outcomes in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.” *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 38 (2): 522–28.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>.

Kelly, John R., Yuliya Borre, Ciaran O’ Brien, Elaine Patterson, Sahar El Aidy, Jennifer Deane, Paul J. Kennedy, et al. 2016. “Transferring the Blues: Depression-Associated Gut Microbiota Induces Neurobehavioural Changes in the Rat.” *Journal of Psychiatric Research* 82 (November): 109–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>.

King, Dana E., Arch G. Mainous, and Carol A. Lambourne. 2012. “Trends in Dietary Fiber Intake in the United States, 1999-2008.” *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 112 (5): 642–48. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.01.019>.

Koh, Ara, Filipe De Vadder, Petia Kovatcheva-Datchary, and Fredrik Bäckhed. 2016. “From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites.” *Cell* 165 (6): 1332–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.

Ley, Ruth E., Peter J. Turnbaugh, Samuel Klein, and Jeffrey I. Gordon. 2006. “Microbial Ecology: Human Gut Microbes Associated with Obesity.” *Nature* 444 (7122): 1022–23. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.

Liu, Feitong, Pan Li, Muxuan Chen, Yuemei Luo, M. Prabhakar, Huimin Zheng, Yan He, et al. 2017. “Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in Healthy Young Population.” *Scientific Reports* 7 (1): 11789. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10722-2>.

Liu, Richard T., Rachel F. L. Walsh, and Ana E. Sheehan. 2019. “Prebiotics and Probiotics for Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials.” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 102 (July): 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>.

Macpherson, Andrew J., and Therese Uhr. 2004. “Compartmentalization of the Mucosal Immune Responses to Commensal Intestinal Bacteria.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1029 (December): 36–43.
<https://doi.org/10.1196/annals.1309.005>.

Marchesi, Julian R., David H. Adams, Francesca Fava, Gerben D. A. Hermes, Gideon M. Hirschfield, Georgina Hold, Mohammed Nabil Quraishi, et al. 2016. “The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier.” *Gut* 65 (2): 330–39.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.

- Margolis, Kara G., John F. Cryan, and Emeran A. Mayer. 2021. "The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood." *Gastroenterology* 160 (5): 1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>.
- Monda, Vincenzo, Ines Villano, Antonietta Messina, Anna Valenzano, Teresa Esposito, Fiorenzo Moscatelli, Andrea Viggiano, et al. 2017. "Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017: 3831972. <https://doi.org/10.1155/2017/3831972>.
- Morgan, Xochitl C., and Curtis Huttenhower. 2012. "Chapter 12: Human Microbiome Analysis." *PLoS Computational Biology* 8 (12): e1002808. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002808>.
- Neufeld, K. M., N. Kang, J. Bienenstock, and J. A. Foster. 2011. "Reduced Anxiety-like Behavior and Central Neurochemical Change in Germ-Free Mice." *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 23 (3): 255–64, e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>.
- Nicholson, Jeremy K., Elaine Holmes, James Kinross, Remy Burcelin, Glenn Gibson, Wei Jia, and Sven Pettersson. 2012. "Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions." *Science (New York, N.Y.)* 336 (6086): 1262–67. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.
- Nood, Els van, Anne Vrieze, Max Nieuwdorp, Susana Fuentes, Erwin G. Zoetendal, Willem M. de Vos, Caroline E. Visser, et al. 2013. "Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium Difficile." *The New England Journal of Medicine* 368 (5): 407–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>.
- Opie, Rachelle S., Adrienne O'Neil, Catherine Itsiopoulos, and Felice N. Jacka. 2015. "The Impact of Whole-of-Diet Interventions on Depression and Anxiety: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials." *Public Health Nutrition* 18 (11): 2074–93. <https://doi.org/10.1017/S1368980014002614>.
- Organization, World Health. 2017. "Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates." <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
- Parada Venegas, Daniela, Marjorie K. De la Fuente, Glauben Landskron, María Julieta González, Rodrigo Quera, Gerard Dijkstra, Hermie J. M. Harmsen, Klaas Nico Faber, and Marcela A. Hermoso. 2019. "Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases." *Frontiers in Immunology* 10: 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
- Pluznick, Jennifer L. 2017. "Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation." *Current Hypertension Reports* 19 (4): 25. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>.

- Qin, Junjie, Ruiqiang Li, Jeroen Raes, Manimozhiyan Arumugam, Kristoffer Solvsten Burgdorf, Chaysavanh Manichanh, Trine Nielsen, et al. 2010. "A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing." *Nature* 464 (7285): 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Quigley, Eamonn M. M. 2017. "Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17 (12): 94. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>.
- Ramirez-Farias, Carlett, Kathleen Slezak, Zoë Fuller, Alan Duncan, Grietje Holtrop, and Petra Louis. 2009. "Effect of Inulin on the Human Gut Microbiota: Stimulation of *Bifidobacterium Adolescentis* and *Faecalibacterium Prausnitzii*." *The British Journal of Nutrition* 101 (4): 541–50. <https://doi.org/10.1017/S0007114508019880>.
- Raybould, Helen E. 2010. "Gut Chemosensing: Interactions between Gut Endocrine Cells and Visceral Afferents." *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 153 (1–2): 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.007>.
- Rhee, Sang H., Charalabos Pothoulakis, and Emeran A. Mayer. 2009. "Principles and Clinical Implications of the Brain-Gut-Enteric Microbiota Axis." *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 6 (5): 306–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>.
- Rieder, Ryan, Paul J. Wisniewski, Brandon L. Alderman, and Sara C. Campbell. 2017. "Microbes and Mental Health: A Review." *Brain, Behavior, and Immunity* 66 (November): 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>.
- Rinninella, Emanuele, Pauline Raoul, Marco Cintoni, Francesco Franceschi, Giacinto Abele Donato Miggiano, Antonio Gasbarrini, and Maria Cristina Mele. 2019. "What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases." *Microorganisms* 7 (1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Roberfroid, Marcel, Glenn R. Gibson, Lesley Hoyles, Anne L. McCartney, Robert Rastall, Ian Rowland, Danielle Wolvers, et al. 2010. "Prebiotic Effects: Metabolic and Health Benefits." *The British Journal of Nutrition* 104 Suppl 2 (August): S1-63. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003363>.
- Russell, Wendy R., Silvia W. Gratz, Sylvia H. Duncan, Grietje Holtrop, Jennifer Ince, Lorraine Scobbie, Garry Duncan, et al. 2011. "High-Protein, Reduced-Carbohydrate Weight-Loss Diets Promote Metabolite Profiles Likely to Be Detrimental to Colonic Health." *The American Journal of Clinical Nutrition* 93 (5): 1062–72. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002188>.
- Saghafian, Faezeh, Hanieh Malmir, Parvane Saneei, Alireza Milajerdi, Bagher Larijani, and Ahmad Esmailzadeh. 2018. "Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Depression: Accumulative Evidence from an Updated Systematic Review and

Meta-Analysis of Epidemiological Studies.” *The British Journal of Nutrition* 119 (10): 1087–1101. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000697>.

Savignac, Helene M., Yvonne Couch, Michael Stratford, David M. Bannerman, George Tzortzis, Daniel C. Anthony, and Philip W. J. Burnet. 2016. “Prebiotic Administration Normalizes Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Anxiety and Cortical 5-HT_{2A} Receptor and IL1- β Levels in Male Mice.” *Brain, Behavior, and Immunity* 52 (February): 120–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007>.

Schmidt, Kristin, Philip J. Cowen, Catherine J. Harmer, George Tzortzis, Steven Errington, and Philip W. J. Burnet. 2015. “Prebiotic Intake Reduces the Waking Cortisol Response and Alters Emotional Bias in Healthy Volunteers.” *Psychopharmacology* 232 (10): 1793–1801. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0>.

Schnorr, Stephanie L., Marco Candela, Simone Rampelli, Manuela Centanni, Clarissa Consolandi, Giulia Basaglia, Silvia Turroni, et al. 2014. “Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers.” *Nature Communications* 5 (April): 3654. <https://doi.org/10.1038/ncomms4654>.

Schwingshackl, Lukas, Carolina Schwedhelm, Georg Hoffmann, Anna-Maria Lampousi, Sven Knüppel, Khalid Iqbal, Angela Bechthold, Sabrina Schlesinger, and Heiner Boeing. 2017. “Food Groups and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 105 (6): 1462–73. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153148>.

Shen, Zijie, Yan Xiao, Lu Kang, Wentai Ma, Leisheng Shi, Li Zhang, Zhuo Zhou, et al. 2020. “Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 71 (15): 713–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa203>.

Sherwin, Eoin, Seth R. Bordenstein, John L. Quinn, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2019. “Microbiota and the Social Brain.” *Science (New York, N. Y.)* 366 (6465). <https://doi.org/10.1126/science.aar2016>.

Simpson, Carra A., Carmela Diaz-Arteche, Djamila Eliby, Orli S. Schwartz, Julian G. Simmons, and Caitlin S. M. Cowan. 2021a. “The Gut Microbiota in Anxiety and Depression – A Systematic Review.” *Clinical Psychology Review* 83 (February): 101943. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>.

So, Daniel, Kevin Whelan, Megan Rossi, Mark Morrison, Gerald Holtmann, Jaimon T Kelly, Erin R Shanahan, Heidi M Staudacher, and Katrina L Campbell. 2018. “Dietary Fiber Intervention on Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 107 (6): 965–83. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>.

Srikantha, Piranavie, and M. Hasan Mohajeri. 2019. "The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>.

Staley, Christopher, Thomas Kaiser, Lalit K. Beura, Matthew J. Hamilton, Alexa R. Weingarden, Aleh Bobr, Johnthomas Kang, David Masopust, Michael J. Sadowsky, and Alexander Khoruts. 2017. "Stable Engraftment of Human Microbiota into Mice with a Single Oral Gavage Following Antibiotic Conditioning." *Microbiome* 5 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0306-2>.

Stephen, Alison M., Martine M.-J. Champ, Susan J. Cloran, Mathilde Fleith, Lilou van Lieshout, Heddie Mejbörn, and Victoria J. Burley. 2017. "Dietary Fibre in Europe: Current State of Knowledge on Definitions, Sources, Recommendations, Intakes and Relationships to Health." *Nutrition Research Reviews* 30 (2): 149–90. <https://doi.org/10.1017/S095442241700004X>.

Swann, Olivia G, Michelle Kilpatrick, Monique Breslin, and Wendy H Oddy. 2020. "Dietary Fiber and Its Associations with Depression and Inflammation." *Nutrition Reviews* 78 (5): 394–411. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz072>.

Tahara, Yu, Mayu Yamazaki, Haruna Sukigara, Hiroaki Motohashi, Hiroyuki Sasaki, Hiroki Miyakawa, Atsushi Haraguchi, Yuko Ikeda, Shinji Fukuda, and Shigenobu Shibata. 2018. "Gut Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue." *Scientific Reports* 8 (1): 1395. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19836-7>.

Tanca, Alessandro, Marcello Abbondio, Antonio Palomba, Cristina Fraumene, Fabio Marongiu, Monica Serra, Daniela Pagnozzi, Ezio Laconi, and Sergio Uzzau. 2018. "Caloric Restriction Promotes Functional Changes Involving Short-Chain Fatty Acid Biosynthesis in the Rat Gut Microbiota." *Scientific Reports* 8 (1): 14778. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33100-y>.

Tap, Julien, Jean-Pierre Furet, Martine Bensaada, Catherine Philippe, Hubert Roth, Sylvie Rabot, Omar Lakhdari, et al. 2015. "Gut Microbiota Richness Promotes Its Stability upon Increased Dietary Fibre Intake in Healthy Adults." *Environmental Microbiology* 17 (12): 4954–64. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13006>.

Taylor, Andrew M., and Hannah D. Holscher. 2020. "A Review of Dietary and Microbial Connections to Depression, Anxiety, and Stress." *Nutritional Neuroscience* 23 (3): 237–50. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1493808>.

Thursby, Elizabeth, and Nathalie Juge. 2017. "Introduction to the Human Gut Microbiota." *The Biochemical Journal* 474 (11): 1823–36. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.

Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Michael A. Mahowald, Vincent Magrini, Elaine R. Mardis, and Jeffrey I. Gordon. 2006. "An Obesity-Associated Gut Microbiome with

Increased Capacity for Energy Harvest.” *Nature* 444 (7122): 1027–31.
<https://doi.org/10.1038/nature05414>.

Turner, Nancy D., and Joanne R. Lupton. 2011. “Dietary Fiber.” *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* 2 (2): 151–52. <https://doi.org/10.3945/an.110.000281>.

Vandenplas, Yvan, Elisabeth De Greef, and Gigi Veereman. 2014. “Prebiotics in Infant Formula.” *Gut Microbes* 5 (6): 681–87.
<https://doi.org/10.4161/19490976.2014.972237>.

Vangay, Pajau, Abigail J. Johnson, Tonya L. Ward, Gabriel A. Al-Ghalith, Robin R. Shields-Cutler, Benjamin M. Hillmann, Sarah K. Lucas, et al. 2018. “US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome.” *Cell* 175 (4): 962-972.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.029>.

Veronese, Nicola, Marco Solmi, Maria Gabriella Caruso, Gianluigi Giannelli, Alberto R Osella, Evangelos Evangelou, Stefania Maggi, Luigi Fontana, Brendon Stubbs, and Ioanna Tzoulaki. 2018. “Dietary Fiber and Health Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 107 (3): 436–44. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx082>.

Videla, S., J. Vilaseca, M. Antolín, A. García-Lafuente, F. Guarner, E. Crespo, J. Casalots, A. Salas, and J. R. Malagelada. 2001. “Dietary Inulin Improves Distal Colitis Induced by Dextran Sodium Sulfate in the Rat.” *The American Journal of Gastroenterology* 96 (5): 1486–93. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03802.x>.

Vighi, G., F. Marcucci, L. Sensi, G. Di Cara, and F. Frati. 2008. “Allergy and the Gastrointestinal System.” *Clinical and Experimental Immunology* 153 Suppl 1 (September): 3–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03713.x>.

Vulevic, Jelena, Aleksandra Juric, Gemma E. Walton, Sandrine P. Claus, George Tzortzis, Ruth E. Toward, and Glenn R. Gibson. 2015. “Influence of Galacto-Oligosaccharide Mixture (B-GOS) on Gut Microbiota, Immune Parameters and Metabonomics in Elderly Persons.” *The British Journal of Nutrition* 114 (4): 586–95. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001889>.

Wang, Feng-Bin, and Terry L. Powley. 2007. “Vagal Innervation of Intestines: Afferent Pathways Mapped with New En Bloc Horseradish Peroxidase Adaptation.” *Cell and Tissue Research* 329 (2): 221–30. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0413-7>.

Wu, Gary D., Jun Chen, Christian Hoffmann, Kyle Bittinger, Ying-Yu Chen, Sue A. Keilbaugh, Meenakshi Bewtra, et al. 2011. “Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes.” *Science (New York, N.Y.)* 334 (6052): 105–8.
<https://doi.org/10.1126/science.1208344>.

Wu, Tongzhi, Christopher K. Rayner, Richard L. Young, and Michael Horowitz. 2013. “Gut Motility and Enteroendocrine Secretion.” *Current Opinion in Pharmacology* 13 (6): 928–34. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.002>.

Yang, Tao, Monica M. Santisteban, Vermali Rodriguez, Eric Li, Niousha Ahmari, Jessica Marulanda Carvajal, Mojgan Zadeh, et al. 2015. "Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 65 (6): 1331–40. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>.

Yang, Zhongli, Jingjing Li, Xiaohua Gui, Xiaoqiang Shi, Zhiwei Bao, Haijun Han, and Ming D. Li. 2020. "Updated Review of Research on the Gut Microbiota and Their Relation to Depression in Animals and Human Beings." *Molecular Psychiatry* 25 (11): 2759–72. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0729-1>.

Yatsunenkov, Tanya, Federico E. Rey, Mark J. Manary, Indi Trehan, Maria Gloria Dominguez-Bello, Monica Contreras, Magda Magris, et al. 2012. "Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography." *Nature* 486 (7402): 222–27. <https://doi.org/10.1038/nature11053>.

Zhang, Chenhong, Shoufeng Li, Liu Yang, Ping Huang, Wenjun Li, Shengyue Wang, Guoping Zhao, et al. 2013. "Structural Modulation of Gut Microbiota in Life-Long Calorie-Restricted Mice." *Nature Communications* 4: 2163. <https://doi.org/10.1038/ncomms3163>.

Zheng, P., B. Zeng, C. Zhou, M. Liu, Z. Fang, X. Xu, L. Zeng, et al. 2016. "Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host's Metabolism." *Molecular Psychiatry* 21 (6): 786–96. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>.

Zhernakova, Alexandra, Alexander Kurilshikov, Marc Jan Bonder, Ettje F. Tigchelaar, Melanie Schirmer, Tommi Vatanen, Zlatan Mujagic, et al. 2016. "Population-Based Metagenomics Analysis Reveals Markers for Gut Microbiome Composition and Diversity." *Science (New York, N.Y.)* 352 (6285): 565–69. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.

Zhou, Da, Qin Pan, Feng Shen, Hai-Xia Cao, Wen-Jin Ding, Yuan-Wen Chen, and Jian-Gao Fan. 2017. "Total Fecal Microbiota Transplantation Alleviates High-Fat Diet-Induced Steatohepatitis in Mice via Beneficial Regulation of Gut Microbiota." *Scientific Reports* 7 (1): 1529. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01751-y>.

Zinöcker, Marit K., and Inge A. Lindseth. 2018. "The Western Diet–Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease." *Nutrients* 10 (3): 365. <https://doi.org/10.3390/nu10030365>.

Zuo, Tao, Fen Zhang, Grace C. Y. Lui, Yun Kit Yeoh, Amy Y. L. Li, Hui Zhan, Yating Wan, et al. 2020. "Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization." *Gastroenterology* 159 (3): 944-955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.

Anderson, James W., Pat Baird, Richard H. Davis, Stefanie Ferreri, Mary Knudtson, Ashraf Koraym, Valerie Waters, and Christine L. Williams. 2009. "Health Benefits of Dietary Fiber." *Nutrition Reviews* 67 (4): 188–205.

<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x>.

Avetisyan, Marina, Ellen Merrick Schill, and Robert O. Heuckeroth. 2015. "Building a Second Brain in the Bowel." *The Journal of Clinical Investigation* 125 (3): 899–907. <https://doi.org/10.1172/JCI76307>.

Bamalan, Omar A., Marlyn J. Moore, and Yasir Al Khalili. 2022. "Physiology, Serotonin." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>.

Bandelow, Borwin, Sophie Michaelis, and Dirk Wedekind. 2017. "Treatment of Anxiety Disorders." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19 (2): 93–107.

Bercik, P., A. J. Park, D. Sinclair, A. Khoshdel, J. Lu, X. Huang, Y. Deng, et al. 2011. "The Anxiolytic Effect of Bifidobacterium Longum NCC3001 Involves Vagal Pathways for Gut-Brain Communication." *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 23 (12): 1132–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>.

Berger, Miles, John A. Gray, and Bryan L. Roth. 2009. "The Expanded Biology of Serotonin." *Annual Review of Medicine* 60: 355–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>.

Bertrand, Paul P., and Rebecca L. Bertrand. 2010. "Serotonin Release and Uptake in the Gastrointestinal Tract." *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 153 (1–2): 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.08.002>.

Bien-Ly, Nga, and Ryan J. Watts. 2014. "The Blood-Brain Barrier's Gut Check." *Science Translational Medicine* 6 (263): 263fs46. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2543>.

Burokas, Aurelijus, Silvia Arboleya, Rachel D. Moloney, Veronica L. Peterson, Kiera Murphy, Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2017. "Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice." *Biological Psychiatry* 82 (7): 472–87. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>.

Carhart-Harris, R. L., and D. J. Nutt. 2017. "Serotonin and Brain Function: A Tale of Two Receptors." *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 31 (9): 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>.

Chang, Lijia, Yan Wei, and Kenji Hashimoto. 2022. "Brain-Gut-Microbiota Axis in Depression: A Historical Overview and Future Directions." *Brain Research Bulletin* 182 (May): 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>.

Chaudhury, Dipesh, He Liu, and Ming-Hu Han. 2015. "Neuronal Correlates of Depression." *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 72 (24): 4825–48. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2044-6>.

Collins, Stephen M., and Premysl Bercik. 2009. "The Relationship between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease." *Gastroenterology* 136 (6): 2003–14.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>.

Cotillard, Aurélie, Sean P. Kennedy, Ling Chun Kong, Edi Prifti, Nicolas Pons, Emmanuelle Le Chatelier, Mathieu Almeida, et al. 2013. "Dietary Intervention Impact on Gut Microbial Gene Richness." *Nature* 500 (7464): 585–88.
<https://doi.org/10.1038/nature12480>.

Cryan, John F., and Timothy G. Dinan. 2015. "More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 40 (1): 241–42. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.224>.

Dash, Sarah, Gerard Clarke, Michael Berk, and Felice N. Jacka. 2015. "The Gut Microbiome and Diet in Psychiatry: Focus on Depression." *Current Opinion in Psychiatry* 28 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000117>.

David, Lawrence A., Corinne F. Maurice, Rachel N. Carmody, David B. Gootenberg, Julie E. Button, Benjamin E. Wolfe, Alisha V. Ling, et al. 2014. "Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome." *Nature* 505 (7484): 559–63.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>.

De Filippo, Carlotta, Duccio Cavalieri, Monica Di Paola, Matteo Ramazzotti, Jean Baptiste Poullet, Sebastien Massart, Silvia Collini, Giuseppe Pieraccini, and Paolo Lionetti. 2010. "Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by a Comparative Study in Children from Europe and Rural Africa." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (33): 14691–96.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>.

Foster, Jane A., Linda Rinaman, and John F. Cryan. 2017. "Stress & the Gut-Brain Axis: Regulation by the Microbiome." *Neurobiology of Stress* 7 (December): 124–36.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.

Fülling, Christine, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2019. "Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus...." *Neuron* 101 (6): 998–1002.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>.

Fung, Thomas C. 2020. "The Microbiota-Immune Axis as a Central Mediator of Gut-Brain Communication." *Neurobiology of Disease* 136 (March): 104714.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>.

Gárate, Iciar, Borja Garcia-Bueno, Jose Luis Muñoz Madrigal, Javier Rubén Caso, Luis Alou, Marisa L. Gomez-Lus, Juan Antonio Micó, and Juan Carlos Leza. 2013. "Stress-Induced Neuroinflammation: Role of the Toll-Like Receptor-4 Pathway." *Biological Psychiatry* 73 (1): 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.005>.

- Gill, P. A., M. C. van Zelm, J. G. Muir, and P. R. Gibson. 2018. "Review Article: Short Chain Fatty Acids as Potential Therapeutic Agents in Human Gastrointestinal and Inflammatory Disorders." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 48 (1): 15–34. <https://doi.org/10.1111/apt.14689>.
- "Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." 2020. *Lancet* (London, England) 396 (10258): 1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- Grochowska, Marta, Marcin Wojnar, and Marek Radkowski. 2018. "The Gut Microbiota in Neuropsychiatric Disorders." *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 78 (2): 69–81.
- Hamon, Michel, and Pierre Blier. 2013. "Monoamine Neurocircuitry in Depression and Strategies for New Treatments." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 45 (August): 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>.
- Haroon, Ebrahim, and Andrew H. Miller. 2017. "Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications." *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 31: 173–98. https://doi.org/10.1007/7854_2016_40.
- Hirschfeld, R. M. 2000. "History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression." *The Journal of Clinical Psychiatry* 61 Suppl 6: 4–6.
- Honda, Kenya, and Dan R. Littman. 2016. "The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease." *Nature* 535 (7610): 75–84. <https://doi.org/10.1038/nature18848>.
- Huang, Fei, and Xiaojun Wu. 2021. "Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (March): 649103. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>.
- Jiang, Haiyin, Zongxin Ling, Yonghua Zhang, Hongjin Mao, Zhanping Ma, Yan Yin, Weihong Wang, et al. 2015. "Altered Fecal Microbiota Composition in Patients with Major Depressive Disorder." *Brain, Behavior, and Immunity* 48 (August): 186–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>.
- Kolida, S., D. Meyer, and G. R. Gibson. 2007. "A Double-Blind Placebo-Controlled Study to Establish the Bifidogenic Dose of Inulin in Healthy Humans." *European Journal of Clinical Nutrition* 61 (10): 1189–95. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602636>.
- Le Chatelier, Emmanuelle, Trine Nielsen, Junjie Qin, Edi Prifti, Falk Hildebrand, Gwen Falony, Mathieu Almeida, et al. 2013. "Richness of Human Gut Microbiome Correlates with Metabolic Markers." *Nature* 500 (7464): 541–46. <https://doi.org/10.1038/nature12506>.

Leonard, B. E. 2005. "The HPA and Immune Axes in Stress: The Involvement of the Serotonergic System." *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 20 Suppl 3 (October): S302-306. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(05\)80180-4](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(05)80180-4).

Leonard, Brian E. 2018. "Inflammation and Depression: A Causal or Coincidental Link to the Pathophysiology?" *Acta Neuropsychiatrica* 30 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.69>.

Liu, Bangshan, Jin Liu, Mi Wang, Yan Zhang, and Lingjiang Li. 2017. "From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11: 305. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00305>.

Liu, Lihua, Shan Wang, and Jianchao Liu. 2015. "Fiber Consumption and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortalities: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies." *Molecular Nutrition & Food Research* 59 (1): 139–46. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400449>.

Liu, Xiaofei, Shangqing Cao, and Xuewu Zhang. 2015. "Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63 (36): 7885–95. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02404>.

Lynch, Susan V., and Oluf Pedersen. 2016. "The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease." *New England Journal of Medicine* 375 (24): 2369–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>.

Macfarlane, George T., and Sandra Macfarlane. 2012. "Bacteria, Colonic Fermentation, and Gastrointestinal Health." *Journal of AOAC International* 95 (1): 50–60. https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge_macfarlane.

Maes, M., B. E. Leonard, A. M. Myint, M. Kubera, and R. Verkerk. 2011. "The New '5-HT' Hypothesis of Depression: Cell-Mediated Immune Activation Induces Indoleamine 2,3-Dioxygenase, Which Leads to Lower Plasma Tryptophan and an Increased Synthesis of Detrimental Tryptophan Catabolites (TRYCATs), Both of Which Contribute to the Onset of Depression." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (3): 702–21. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.017>.

Mahar, Ian, Francis Rodriguez Bambico, Naguib Mechawar, and José N. Nobrega. 2014. "Stress, Serotonin, and Hippocampal Neurogenesis in Relation to Depression and Antidepressant Effects." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 38 (January): 173–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>.

Marques, Tatiana Milena, John F. Cryan, Fergus Shanahan, Gerald F. Fitzgerald, R. Paul Ross, Timothy G. Dinan, and Catherine Stanton. 2014. "Gut Microbiota Modulation and Implications for Host Health: Dietary Strategies to Influence the Gut–Brain Axis." *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 22 (April): 239–47. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.10.016>.

WHO, "Mental disorders." September 02, 2022.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.

Mirzaei, Rasoul, Behnaz Bouzari, Seyed Reza Hosseini-Fard, Maryam Mazaheri, Yaghoob Ahmadyousefi, Milad Abdi, Saba Jalalifar, et al. 2021. "Role of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Nervous System Disorders." *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 139 (July): 111661. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661>.

Neufeld, Karen-Anne M., Nancy Kang, John Bienenstock, and Jane A. Foster. 2011. "Effects of Intestinal Microbiota on Anxiety-like Behavior." *Communicative & Integrative Biology* 4 (4): 492–94. <https://doi.org/10.4161/cib.4.4.15702>.

O'Brien, Sinead M., Lucinda V. Scott, and Timothy G. Dinan. 2004. "Cytokines: Abnormalities in Major Depression and Implications for Pharmacological Treatment." *Human Psychopharmacology* 19 (6): 397–403. <https://doi.org/10.1002/hup.609>.

O'Mahony, S. M., G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, and J. F. Cryan. 2015. "Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis." *Behavioural Brain Research* 277 (January): 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.

O'Mahony, Siobhain M., Gerard Clarke, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2017. "Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-Morbidities: Focus on Early Life Stress." *Handbook of Experimental Pharmacology* 239: 219–46. https://doi.org/10.1007/164_2016_128.

O'Sullivan, E., E. Barrett, S. Grenham, P. Fitzgerald, C. Stanton, R. P. Ross, E. M. M. Quigley, J. F. Cryan, and T. G. Dinan. 2011. "BDNF Expression in the Hippocampus of Maternally Separated Rats: Does *Bifidobacterium Breve* 6330 Alter BDNF Levels?" *Beneficial Microbes* 2 (3): 199–207. <https://doi.org/10.3920/BM2011.0015>.

Pytka, Karolina, Anna Dziubina, Katarzyna Młyniec, Agnieszka Dzedziczak, Elżbieta Żmudzka, Anna Furgala, Adrian Olczyk, Jacek Sapa, and Barbara Filipek. 2016. "The Role of Glutamatergic, GABA-Ergic, and Cholinergic Receptors in Depression and Antidepressant-like Effect." *Pharmacological Reports: PR* 68 (2): 443–50. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.10.006>.

Rea, Kieran, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2016. "The Microbiome: A Key Regulator of Stress and Neuroinflammation." *Neurobiology of Stress* 4 (October): 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>.

Reigstad, Christopher S., Charles E. Salmonson, John F. Rainey, Joseph H. Szurszewski, David R. Linden, Justin L. Sonnenburg, Gianrico Farrugia, and Purna C. Kashyap. 2015. "Gut Microbes Promote Colonic Serotonin Production through an Effect of Short-Chain Fatty Acids on Enterochromaffin Cells." *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 29 (4): 1395–1403. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>.

- Rook, Graham A. W., and Christopher A. Lowry. 2008. "The Hygiene Hypothesis and Psychiatric Disorders." *Trends in Immunology* 29 (4): 150–58. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.01.002>.
- Rot, Marije aan het, Sanjay J. Mathew, and Dennis S. Charney. 2009. "Neurobiological Mechanisms in Major Depressive Disorder." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 180 (3): 305–13. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>.
- Sahay, Amar, and Rene Hen. 2007. "Adult Hippocampal Neurogenesis in Depression." *Nature Neuroscience* 10 (9): 1110–15. <https://doi.org/10.1038/nn1969>.
- Sanada, Kenji, Shinichiro Nakajima, Shunya Kurokawa, Alberto Barceló-Soler, Daisuke Ikuse, Akihito Hirata, Akira Yoshizawa, et al. 2020. "Gut Microbiota and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 266 (April): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102>.
- Schiepers, Olga J. G., Marieke C. Wichers, and Michael Maes. 2005. "Cytokines and Major Depression." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 (2): 201–17. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>.
- Sekirov, Inna, Shannon L. Russell, L. Caetano M. Antunes, and B. Brett Finlay. 2010. "Gut Microbiota in Health and Disease." *Physiological Reviews* 90 (3): 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- Serafini, Gianluca. 2012. "Neuroplasticity and Major Depression, the Role of Modern Antidepressant Drugs." *World Journal of Psychiatry* 2 (3): 49–57. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i3.49>.
- Singh, Rajan, Hannah Zogg, Lai Wei, Allison Bartlett, Uday C Ghoshal, Singh Rajender, and Seungil Ro. 2021. "Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 27 (1): 19–34. <https://doi.org/10.5056/jnm20149>.
- Sonnenburg, Erica D., Samuel A. Smits, Mikhail Tikhonov, Steven K. Higginbottom, Ned S. Wingreen, and Justin L. Sonnenburg. 2016. "Diet-Induced Extinctions in the Gut Microbiota Compound over Generations." *Nature* 529 (7585): 212–15. <https://doi.org/10.1038/nature16504>.
- Thaiss, Christoph A., Maayan Levy, Jotham Suez, and Eran Elinav. 2014. "The Interplay between the Innate Immune System and the Microbiota." *Current Opinion in Immunology* 26 (February): 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.10.016>.
- Yang, Hai-long, Meng-Meng Li, Man-Fei Zhou, Huai-Sha Xu, Fei Huan, Na Liu, Rong Gao, Jun Wang, Ning Zhang, and Lei Jiang. 2021. "Links Between Gut Dysbiosis and Neurotransmitter Disturbance in Chronic Restraint Stress-Induced Depressive Behaviours: The Role of Inflammation." *Inflammation* 44 (6): 2448–62. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01514-y>.

