

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **PERTURBAÇÃO DA MICROBIOTA E DO MICROBIOMA INTESTINAL POR SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS: ESTUDO COMPARATIVO E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE**

Trabalho submetido por

**Jérémy Clément Bienaimé-Robin**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**julho de 2025**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **PERTURBAÇÃO DA MICROBIOTA E DO MICROBIOMA INTESTINAL POR SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS: ESTUDO COMPARATIVO E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE**

Trabalho submetido por  
**Jérémy Clément Bienaimé-Robin**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Luísa Gonçalves**

e coorientado por  
**Prof. Doutora Paula Correia da Silva**

**julho de 2025**



*“I can accept failure, everyone fails at something. But I can't accept not trying.”*

(Michael Jordan)



# Agradecimentos

J'aimerais remercier mes deux professeures de thèse, le docteur Luísa Gonçalves et le docteur Paula Silva, qui ont accepté de m'orienter, qui ont toujours fait preuve de pédagogie, qui ont pris le temps pour moi et m'ont transmis au mieux leurs connaissances.

J'aimerais remercier le Portugal de m'avoir accueilli et de m'avoir donné la chance d'obtenir un diplôme en sciences pharmaceutiques. C'est un pays où je me sens si bien que j'ai même songé à quitter ma famille et mes amis pour y recommencer ma vie.

J'aimerais remercier Egas Moniz School of Health and Science pour tous les moments que j'ai vécus au sein de cet établissement : de joie, de fête, de peine, de révisions, de rencontres, et bien d'autres encore. Ces années ont largement dépassé les attentes que j'avais.

J'aimerais remercier ma famille, qui a toujours cru en moi malgré mes échecs, et qui a été à mes côtés durant ces sept années d'études supérieures. Aujourd'hui, je sais que je vais enfin pouvoir les rendre fiers, et j'espère, par ce diplôme, pouvoir leur rendre un peu la pareille pour tous les efforts qu'ils ont faits pour moi. Un remerciement tout particulier à ma mère et à ma sœur, qui ont pris des risques financiers pour me permettre de poursuivre mon rêve.

J'aimerais remercier mes amis fidèles, ceux qui ont toujours été là, malgré les hauts et les bas que toute amitié peut connaître, ceux qui n'ont jamais douté de moi et sur qui je pourrai compter toute ma vie. Un remerciement spécial à Cyrille Bruneau, Martin Meunier, Gaspard Houdayer, Erdem Aydin, Lilia Rocher et Sarah Mehrez.

Et enfin, j'aimerais remercier une personne qui a partagé deux belles années à mes côtés ici au Portugal : Méline Talon. C'était court mais intense, beaucoup de beaux moments, de très beaux voyages à l'autre bout du monde. Elle m'a permis de grandir et de devenir un peu plus la personne que j'aimerais être.

*Jérémy Bienaimé-Robin, Juillet 2025*



# Resumo

Esta tese analisa a perturbação da microbiota e do microbioma intestinal causada por substâncias psicoactivas, como os opiáceos, as anfetaminas e os psicadélicos, e as suas implicações para a saúde, nomeadamente a saúde mental. Uma revisão narrativa da literatura, baseada em pesquisas na PubMed, B-On e Google Scholar (2000-2025), analisa os efeitos destas substâncias na diversidade e composição microbianas, os mecanismos biológicos subjacentes (metabolismo, imunidade, eixo microbiota-intestino-cérebro) e as suas consequências para as perturbações neuropsiquiátricas. Os estudos revelam que substâncias como a morfina, a cocaína e os antidepressivos induzem a disbiose, reduzindo a diversidade alfa e os metabolitos benéficos, enquanto aumentam a inflamação e a permeabilidade intestinal, o que agrava as perturbações mentais. Os psicadélicos, como a psilocibina, apresentam um potencial terapêutico através da modulação do microbioma e da neuroplasticidade. Intervenções como os probióticos, os prebióticos e a transferência da microbiota fecal oferecem perspectivas promissoras para restabelecer o equilíbrio microbiano. Esta revisão identifica lacunas no conhecimento e salienta a necessidade de estudos clínicos para validar abordagens terapêuticas personalizadas através do eixo microbiota-intestino-cérebro.

Palavras-chave: Intestino; Microbiota; Microbioma; Cérebro; Substancias psicoativas; Perturbação.



## **Abstract**

This thesis analyses the disruption of the gut microbiota and microbiome caused by psychoactive substances, such as opiates, amphetamines and psychedelics, and their implications for health, particularly mental health. A narrative literature review, based on searches in PubMed, B-On and Google Scholar (2000-2025), analyses the effects of these substances on microbial diversity and composition, the underlying biological mechanisms (metabolism, immunity, microbiota-intestine-brain axis) and their consequences for neuropsychiatric disorders. The results show that substances such as morphine, cocaine and antidepressants induce dysbiosis by reducing alpha diversity and beneficial metabolites (AGCC), while increasing inflammation and intestinal permeability, which aggravates mental disorders. Psychedelics, such as psilocybin, have therapeutic potential by modulating the microbiome and neuroplasticity. Interventions such as probiotics, prebiotics and fecal microbiota transfer offer promising prospects for restoring microbial balance. This review identifies gaps in knowledge and highlights the need for clinical studies to validate personalized therapeutic approaches through the microbiota-intestine-brain axis.

**Keywords:** Intestine; Microbiota; Microbiome; Brain; Psychoactive substances ; Disruption.



## Résumé

Cette thèse analyse les perturbations du microbiote intestinal et du microbiome causées par les substances psychoactives, telles que les opiacés, les amphétamines et les psychédéliques, et leurs implications pour la santé, en particulier la santé mentale. Une revue narrative de la littérature, basée sur des recherches dans PubMed, B-On et Google Scholar (2000-2025), analyse les effets de ces substances sur la diversité et la composition microbiennes, les mécanismes biologiques sous-jacents (métabolisme, immunité, axe microbiote-intestin-cerveau) et leurs conséquences sur les troubles neuropsychiatriques. Les résultats montrent que des substances comme la morphine, la cocaïne et les antidépresseurs induisent une dysbiose en réduisant la diversité alpha et les métabolites bénéfiques (AGCC), tout en augmentant l'inflammation et la perméabilité intestinale, ce qui aggrave les troubles mentaux. Les psychédéliques, comme la psilocybine, ont un potentiel thérapeutique en modulant le microbiome et la neuroplasticité. Des interventions telles que les probiotiques, les prébiotiques et le transfert de microbiote fécal offrent des perspectives prometteuses pour rétablir l'équilibre microbien. Cette revue identifie les lacunes dans les connaissances et souligne le besoin d'études cliniques pour valider les approches thérapeutiques personnalisées par le biais de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Mots-clés : Intestin ; Microbiote ; Microbiome ; Cerveau ; Substances psychoactives ; Perturbation.



# Índice Geral

<b>Resumo</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>15</b>
<b>Capítulo 1: A Microbiota intestinal e sua influência na saúde humana</b> .....	<b>19</b>
1.1    Diversidade e composição da microbiota .....	19
1.2    Funções metabólicas e Imunológicas da Microbiota .....	20
1.3    A microbiota e o eixo Microbioma-Intestino-Cérebro .....	21
1.4    Perturbações na microbiota e implicações clínicas .....	23
<b>Capítulo 2: Substâncias psicoativas e a perturbação do microbioma intestinal</b> .....	<b>25</b>
2.1. Impacto das substâncias psicoativas ilícitas e morfina na microbiota: disbiose, efeitos sistêmicos e implicações neuropsiquiátricas .....	25
2.1.1    Anfetaminas .....	25
2.1.2    Cocaína .....	29
2.1.3    Morfina .....	31
<b>Capítulo 3: O impacto das substâncias psicadélicas na microbiota e no microbioma intestinal</b> .....	<b>35</b>
3.1    Conceito do “psilocibioma” .....	35
3.2    Efeito dos psicadélicos na composição da microbiota .....	36
3.2.1    Psilocibina .....	36
3.2.2    LSD .....	37
3.3    Potencial dos psicadélicos na modulação do microbioma intestinal e implicações terapêuticas .....	39
3.4    Hipóteses sobre as Interações entre Psicadélicos e o Microbioma Intestinal: Potenciais Mecanismos e Perspetivas de Pesquisa .....	40
3.5    Potencial terapêutico dos psicadélicos nos distúrbios de saúde mental através do eixo MIC .....	41
3.5.1    Depressão .....	41
3.5.2    Ansiedade .....	42
<b>Capítulo 4: Impacto dos psicofármacos no microbioma e na microbiota intestinal: mecanismos, alterações e implicações clínicas</b> .....	<b>43</b>
4.1    Antidepressivos e antipsicóticos e sua influência na composição, diversidade e funcionalidade da microbiota intestinal .....	43

<b>Capítulo 5: Abordagens terapêuticas para restaurar um microbioma intestinal saudável</b>	<b>49</b>
5.1 Probióticos e Prebióticos na Restauração do Microbioma Intestinal: Estratégias Terapêuticas em Cenários de Disbiose Induzida por Substâncias Psicoativas .....	49
5.2 Importância da dieta e do estilo de vida na restauração do microbioma intestinal ....	51
5.3 Outras abordagens terapêuticas.....	53
<b>Conclusão .....</b>	<b>55</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>57</b>

# Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Diagrama ilustrativo do eixo MIC (retirado do sítio Web «Gut microbiota for health»).	22
<b>Figura 2:</b> Efeitos das anfetaminas estudados (METH, MEPH, MeCa et 4MM) nos índices de Chao-1 (A), Shannon (B) e Simpson (C). (Tirada de Angoa-Pérez et al., 2020).	26
<b>Figura 3:</b> Comparação da abundância relativa dos taxa bacterianos em função da administração de diferentes substâncias (AEAP, MDMA, MDMA + AEAP).	28
<b>Figura 4:</b> Abundância de táxons bacterianos em ratos com CPP induzido por metanfetamina	29
<b>Figura 5:</b> A: Diversidade alfa Chao1 da microbiota intestinal em ratinhos tratados com morfina vs. ratinhos tratados com placebo B: Comparação estatística da diversidade alfa Chao1 entre os grupos tratados com morfina e os grupos tratados com placebo (Tirada de Wang et al., 2018).	32
<b>Figura 6:</b> Mapa de calor da abundância deferencial ao nível dos géneros na microbiota intestinal de ratinhos tratados com morfina vs. Ratinhos tratados com placebo. (Tirada de Wang et al., 2018).	32
<b>Figura 7:</b> Dinâmica temporal da diversidade beta do microbioma intestinal através de PCoA (métrica UniFrac) em tratamentos com placebo, morfina, naltrexona e tratamentos combinados (dias 0=A, 1=B, 2=C, 3=D) (Tirada de Wang et al., 2018).	33
<b>Figura 8:</b> Estrutura da psilocibina e da psilocina (tirada de Nichols 2020).	36
<b>Figura 9:</b> Diversidade alfa dos ratos que tomam diferentes antidepressivos medida de acordo com o PD Whole Tree (B) e o coeficiente de Gini (C) (tirada de Lukić et al. 2019).	44
<b>Figura 10:</b> Validação dos níveis de Ruminococcus e Adlercreutzia: Abundância relativa e quantificação por qRT-PCR em amostras fecais de ratinhos tratados com antidepressivos (tirada de Lukić et al. 2019).	45
<b>Figura 11:</b> Diferentes índices de diversidade alfa (C= Obstipados, NC= Não obstipados) (Tirada de Xu et al. 2022).	47
<b>Figura 12:</b> Abundância relativa de Bacteroidota e Bacillota em indivíduos com obstipação induzida por antipsicóticos (taxas com diferenças significativas ao nível do filo. *P < 0.05; **P < 0.01. (Tirada de Xu et al. (2022).	48



## Lista de abreviaturas e siglas

ACE	Estimador de Cobertura Baseado na Abundância
AEAPL	Extrato Aquoso de <i>Anacyclus pyrethrum L</i>
AGCC	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CPP	Teste de Preferência Condicionada de lugar
CRP	Proteína C-Reativa
DA	Dopamina
DAT	Transportador de Dopamina
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
DMN	Rede de Modo Padrão
DOPAC	Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
EPM	Teste de labirinto em cruz elevado
FOS	Fruto-oligossacáridos
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
GPR41	Recetor acoplado à proteína G 41
GPR43	Recetor acoplado à proteína G 43
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HDAC	Inibidor de Histona Desacetilase
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IgA	Imunoglobulina A

IL-1Beta	Interleucina-1 beta
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
ISRSN	Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeos
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MADRS	Escala de avaliação da depressão de Montgomery-Åsberg
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
MDPV	Metilenodioxipirovalerona
MIC	Microbiota-Intestino-Cérebro
MS	Sulfato de morfina
M3G	Morfina 3-glucoronídeo
NA	Noradrenalina
NET	Transportador De Noradrenalina
PD	Farmacodinâmica
PE	Fosfatidiletanolaminas
PLC	Fosfolipase C
SERT	Transportador de Serotonina
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SNC	Sistema Nervoso Central
TCA	Antidepressivos Tricíclicos
TDM	Transtorno Depressivo Maior
Th17	Linfócitos T Efectores
TLR4	Recetores do tipo Toll 4

TMF	Transplante de Microbiota Fecal
Treg	Linfocitos T reguladores
5-HT	Serotonina
5-HT1A	Recetores de Serotonina 1A
5-HT2A	Recetores de Serotonina 2A
5-HT2C	Recetores de Serotonina 2C
5-HT4	Recetores de Serotonina 4
5-HT6	Recetores de Serotonina 6
$\alpha$ -PVP	$\alpha$ -pirrolidinopentiofenona



## Introdução

A microbiota intestinal refere-se ao conjunto de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, que colonizam o trato digestivo humano. Já o microbioma engloba não apenas esses microrganismos, mas também os seus genes, os seus metabolitos e as interações com o ambiente do hospedeiro (Van Hul et al. 2024). Este ecossistema complexo e dinâmico, único para cada indivíduo, é principalmente transmitido verticalmente, da mãe para o filho, durante o nascimento. Nos primeiros anos de vida, a microbiota intestinal estabiliza-se gradualmente, formando uma comunidade microbiana específica, comparável a uma impressão digital única.

O microbioma intestinal desempenha um papel fundamental na saúde humana, influenciando diversos processos biológicos essenciais. A microbiota contribui ativamente para a digestão de hidratos de carbono complexos, a absorção de nutrientes e a produção de metabolitos benéficos, como os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC). Além disso, desempenha um papel central na modulação das respostas inflamatórias e no funcionamento do sistema imunitário. A sua influência estende-se também à saúde mental e ao bem-estar geral, destacando a importância de um equilíbrio entre microrganismos benéficos e potencialmente patogénicos.

A diversidade microbiana é um fator determinante da saúde intestinal. Distingue-se a diversidade alfa, que mede a riqueza e abundância de espécies numa comunidade microbiana, da diversidade beta, que compara a composição microbiana entre diferentes indivíduos ou grupos. Uma elevada diversidade alfa está geralmente associada a uma maior resiliência face a perturbações e a uma maior estabilidade da microbiota. Contudo, uma maior diversidade nem sempre é sinónimo de boa saúde, uma vez que certas condições patológicas estão associadas à proliferação excessiva de determinadas espécies microbianas (Van Hul et al. 2024).

A composição taxonómica da microbiota intestinal é dominada por cinco grandes filós: *Bacillota* (anteriormente *Firmicutes*), *Bacteroidota* (anteriormente *Bacteroidetes*), *Actinobacteriota*, *Pseudomonadota* (anteriormente *Proteobacteria*) e *Verrucomicrobiota*. Destes, os *Bacillota* e *Bacteroidota* representam cerca de 90% das bactérias intestinais humanas. Embora a microbiota apresente uma grande diversidade de espécies, certas espécies

bacterianas fundamentais são comuns à maioria da população, sublinhando o seu papel central na manutenção da saúde (Van Hul et al. 2024).

A microbiota intestinal é geralmente resiliente a perturbações de curta duração. No entanto, a exposição prolongada a fatores de stress associados ao estilo de vida moderno, como uma dieta desequilibrada, aditivos alimentares, poluentes ambientais ou o uso repetido de antibióticos, pode levar a alterações duradouras. Estas alterações podem favorecer a expansão de microrganismos patogénicos, com potenciais consequências negativas para a saúde. Podemos destacar sete: *Faecalibacterium prausnitzii* (Kattel et al. 2024), que tem um papel anti-inflamatório e produtor de butirato, *Eubacterium rectale*, que desempenha um papel na fermentação de fibras em AGCC, *Ruminococcus bromii* (Lordan et al. 2019), que tem a função de degradar amido resistente, *Akkermansia muciniphila* (Lordan et al. 2019), que degrada o muco e suporta o metabolismo, e, finalmente, *Coprococcus comes*, *Dorea spp.* e *E. coli* (Mancabelli et al. 2024), que têm a função de metabolizar carboidratos.

Neste contexto, surge o conceito emergente de farmacobiomicrobiômica, uma área interdisciplinar que estuda como os medicamentos influenciam o microbioma e, inversamente, como a composição e atividade do microbioma podem modular a eficácia e toxicidade dos fármacos. Esta abordagem reconhece que o microbioma atua como uma interface metabólica ativa, capaz de transformar compostos farmacológicos, gerar metabolitos bioativos ou inativos e afetar a biodisponibilidade de substâncias. Além disso, certas terapias podem induzir disbiose ou alterar a diversidade microbiana, com consequências clínicas relevantes. A farmacobiomicrobiômica oferece, assim, novas perspetivas para a medicina personalizada, permitindo adaptar os tratamentos farmacológicos ao perfil microbiano de cada indivíduo, com vista a maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos (Clarke et al. 2019).

Por fim, o microbioma intestinal interage estreitamente com o sistema nervoso, influenciando a produção de neurotransmissores essenciais, como a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA). Estas moléculas desempenham um papel crucial na regulação do humor, do comportamento e de diversos processos fisiológicos, ilustrando a importância do microbioma para além das suas funções digestivas (Qu et al. 2024).

Em suma, o equilíbrio do microbioma intestinal é um pilar fundamental do bem-estar geral, e a sua perturbação pode ter repercussões em múltiplos aspetos da saúde humana. A

compreensão das suas interações complexas com o organismo abre caminho a novas estratégias preventivas e terapêuticas destinadas a otimizar a saúde intestinal.

## Objetivos

O presente trabalho visa, genericamente, compilar e apresentar o estado atual do conhecimento sobre o modo pelos quais as substâncias psicoativas, como por exemplo, os opiáceos, os opióides e os psicadélicos, perturbam a microbiota intestinal e quais as suas implicações para a saúde, em particular para a saúde mental de um indivíduo. Especificamente, esta revisão narrativa da literatura pretende:

- Descrever as perturbações microbianas induzidas por estas substâncias, analisando os seus efeitos na diversidade e composição da microbiota intestinal;
- Identificar os mecanismos biológicos subjacentes que explicam estas alterações, em particular as interações entre o microbioma, o metabolismo, a imunidade e o sistema nervoso;
- Explorar as consequências destas perturbações na saúde, destacando o seu papel nas perturbações neuropsiquiátricas e disfunções fisiológicas associadas.

Assim, com esta revisão da literatura pretende-se contribuir para a divulgação e identificação das principais descobertas sobre esta temática, as lacunas de conhecimento existentes e as perspectivas futuras de investigação.

Esta revisão narrativa da literatura baseia-se numa pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, B-On e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram a utilização dos seguintes termos na pesquisa: o nome químico de cada substância pertencente a uma das seguintes categorias: opióides, analgésicos opiáceos, substâncias de abuso (excluindo tabaco/nicotina e álcool/ etanol), substâncias psicoativas, bem como termos específicos como heroína, anfetaminas ou cogumelos alucinogénio, combinados com as palavras-chave “microbioma intestinal” OU “microbiota intestinal” OU “antimicrobiano”, e em associação com “sistema nervoso central (SNC)” e/ou “saúde mental”. Os estudos incluídos devem ter sido publicados entre 2000 e abril de 2025 e estar redigidos em inglês, francês ou português. Apenas artigos de investigação originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas serão considerados. Os critérios de exclusão incluem estudos sobre o tabaco, a nicotina e a álcool, artigos não

*Perturbação da microbiota e do microbioma intestinal por substâncias psicoativas: estudo comparativo e implicações para a saúde*

acessíveis em texto integral, bem como estudos que não abordem diretamente as interações entre as substâncias psicoativas e a microbiota intestinal.

# Capítulo 1: A Microbiota intestinal e sua influência na saúde humana

A microbiota intestinal, o arquiteto da saúde humana, orchestra uma série de funções que transcendem a simples digestão para influenciar a imunidade e a regulação do humor através do eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC). De acordo com Landman and Quévrain (2016), esta comunidade mucosa de microrganismos, rica em bactérias comensais, processa os alimentos, protege contra os agentes patogénicos e molda as respostas imunitárias, abrindo perspectivas terapêuticas para as doenças psiquiátricas e neurodegenerativas. Este capítulo explora as propriedades da microbiota, desde a sua composição até ao seu impacto na saúde mental, lançando as bases para a análise das substâncias psicadélicas como moduladores deste ecossistema (capítulo 3) e das perturbações microbianas nas doenças neurológicas (capítulo 5).

## 1.1 Diversidade e composição da microbiota

A microbiota intestinal refere-se a todos os microrganismos, principalmente bactérias, mas também vírus, fungos e archaea, que colonizam o trato digestivo humano. Esta comunidade mucosa, aderente ao epitélio intestinal, desempenha um papel fundamental na transformação metabólica dos alimentos, na troca de nutrientes com o hospedeiro e na educação do sistema imunitário. Landman e Quévrain salientaram que a microbiota degrada os substratos alimentares e modula as respostas imunitárias, funções essenciais para a manutenção da homeostasia (Landman and Quévrain 2016). A sua composição, influenciada pela dieta, genética e fatores ambientais, determina a sua eficácia, abrindo caminho para a exploração da sua diversidade e implicações clínicas. Huttenhower e colaboradores demonstraram que a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis apresenta alta diversidade taxonómica, com variação significativa entre pessoas, mas mantém estabilidade nas vias metabólicas, sugerindo uma resiliência funcional essencial para a saúde (Huttenhower et al. 2012).

A composição da microbiota é caracterizada por uma diversidade microbiana dominada pelos filos *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinobacteria* e *Pseudomonadota*. Distingue-se a diversidade alfa, que mede a riqueza e abundância de espécies numa comunidade microbiana,

da diversidade beta, que compara a composição microbiana entre diferentes indivíduos ou grupos.

Esta diversidade, medida por índices como o de Shannon, que mede a diversidade microbiana, considerando a riqueza (número de espécies) e a equitabilidade (distribuição das espécies). Um valor alto indica maior diversidade, associada a um microbioma saudável, enquanto um valor baixo pode indicar disbiose, este índice reflete a resiliência do ecossistema intestinal (Landman and Quévrain 2016). Uma redução desta diversidade, ou disbiose, está associada a doenças metabólicas, imunitárias e psiquiátricas, uma questão-chave que será abordada posteriormente em mais detalhe no capítulo 5.

## 1.2 Funções metabólicas e Imunológicas da Microbiota

A microbiota contribui para a saúde decompondo as fibras alimentares, reforçando a barreira intestinal e regulando a função cerebral através de metabolitos. Estes papéis abrem perspectivas para terapias emergentes, como os psicobióticos, que modulam o equilíbrio microbiano para tratar perturbações do humor, de acordo com (Dinan and Cryan 2018). Estas intervenções, embora promissoras, requerem, no entanto, validação clínica. A microbiota atua também como uma barreira protetora, regulando a competição por nutrientes e locais de adesão no epitélio intestinal. As bactérias comensais, como as *Bifidobacterium* e as *Bacteroides*, produzem bacteriocinas e induzem a síntese de péptidos antimicrobianos, reforçando a defesa contra os agentes patogénicos (Hooper 2004). Estimulam a secreção de imunoglobulina A (IgA) e mantêm a integridade das junções estreitas, reduzindo a permeabilidade intestinal. Ao degradar as fibras não digeríveis, a microbiota liberta metabolitos essenciais, facilitando a absorção de nutrientes pelo hospedeiro. Estas funções protetoras e digestivas prenunciam o seu papel na imunidade. O *Human Microbiome Project Consortium* (2012) reforça que géneros como *Bacteroides* frequentemente dominam a microbiota intestinal, mas sua abundância varia entre indivíduos, refletindo uma especialização ecológica que personaliza as comunidades microbianas.

O desenvolvimento do sistema imunitário baseia-se em interações com o microbioma. Estudos realizados em ratinhos axénicos revelam anomalias como a hipoplasia da placa de Peyer (aglomerados de tecido linfóide) e a deficiência de IgA, que são corrigidas pela inoculação de uma microbiota saudável (Landman and Quévrain 2016). Bactérias como a

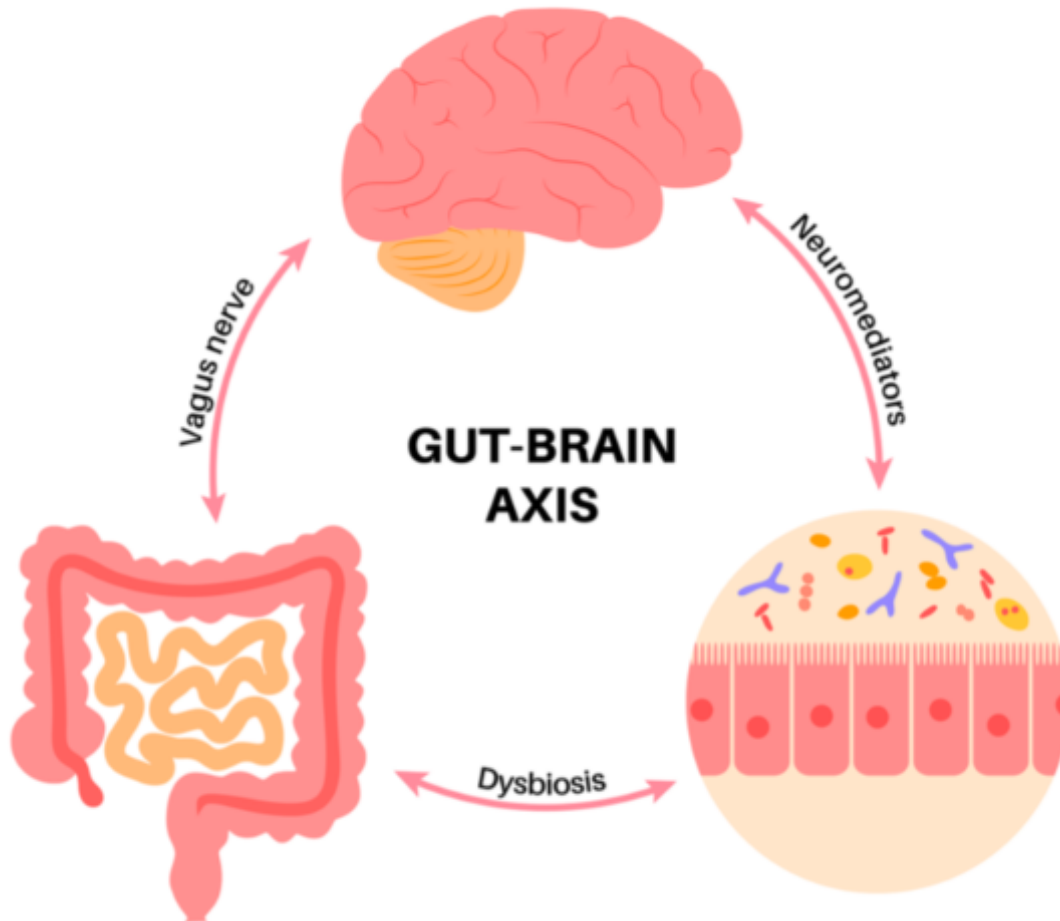
*Bacteroides fragilis* modulam o equilíbrio entre linfócitos T efetores (Th17) e reguladores (Treg) através da produção de AGCC, promovendo a homeostase intestinal, que é crucial nas doenças auto-imunes, de acordo com (Lynch and Pedersen 2016). Estas interações imunitárias, cruciais para a prevenção da inflamação sistémica, dependem do metabolismo microbiano, um processo central para a saúde. O *Human Microbiome Project Consortium* (2012) destaca que *Bacteroides fragilis* está presente em cerca de 16% das amostras fecais de indivíduos saudáveis em níveis significativos, sublinhando seu papel na modulação imune.

A microbiota obtém energia a partir de nutrientes não digeridos que chegam ao cólon, sendo este processo fortemente influenciado pela dieta. Em dietas ocidentais, cerca de 10 a 30 gramas de hidratos de carbono fermentáveis atingem o cólon diariamente, ao passo que em dietas ricas em fibras esse valor pode chegar aos 60 gramas (Landman and Quévrain 2016). Do ponto de vista funcional, o microbioma — ou seja, o conjunto das funções genéticas e metabólicas desempenhadas por essa microbiota — permite a degradação desses hidratos de carbono através de uma complexa rede metabólica bacteriana, que inclui géneros como *Bacteroides*, *Ruminococcus* e *Roseburia*. Esta fermentação produz AGCC, como acetato, propionato e butirato, que servem como fonte energética para o hospedeiro e, conforme será abordado no capítulo 2, influenciam processos como a neuro plasticidade. A fermentação também gera gases, como o hidrogénio, que pode ser convertido em metano ou compostos de enxofre por bactérias hidrogenotróficas, com impacto potencial sobre os colonócitos. As proteínas, por sua vez, são metabolizadas por géneros como *Clostridium* e *Lactobacillus*, originando AGCC, amoníaco e compostos fenólicos, posteriormente desintoxicados pelo organismo. Quanto aos lípidos presentes no cólon — provenientes da dieta e da bÍlis — estes são convertidos em coprostanol e ácidos biliares secundários, os quais podem ser prejudiciais para a mucosa intestinal (Lynch and Pedersen 2016). Estes metabolitos representam pontos-chave para a análise das relações entre o intestino e a saúde mental. O *Human Microbiome Project Consortium* (2012) observou que vias metabólicas como a glicólise e a síntese de nucleotídeos são universalmente presentes e estáveis na microbiota intestinal, evidenciando a conservação funcional apesar da variabilidade taxonómica.

### 1.3 A microbiota e o eixo Microbioma-Intestino-Cérebro

O eixo MIC regula a comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal, o sistema nervoso entérico e o cérebro (Figura 1), influenciando funções como a motilidade intestinal, o

humor e a cognição (Margolis et al., 2021). Este diálogo envolve múltiplas vias, entre as quais se destaca o nervo vago, que transmite sinais oriundos do intestino, mediados por metabolitos como os AGCC.



**Figura 1:** Diagrama ilustrativo do eixo MIC (retirado do sítio Web «Gut microbiota for health»).

Um dos principais mecanismos do eixo MIC baseia-se na modulação dos neurotransmissores. A serotonina, cuja produção ocorre em cerca de 95% no intestino pelas células enterocromafins localizadas no epitélio intestinal, desempenha um papel central. Estas células neuroendócrinas, integrantes do sistema endócrino difuso, participam ativamente na regulação de funções digestivas. A sua atividade é influenciada pela microbiota intestinal, particularmente por bactérias da ordem *Clostridiales*, que modulam a biossíntese da serotonina através do metabolismo do triptofano, afetando assim diretamente o comportamento (Bellono et al. 2017). Outros neurotransmissores, como o GABA, são produzidos por estirpes como

*Lactobacillus brevis* e atuam tanto no sistema nervoso entérico como central. Os AGCC, por sua vez, influenciam a expressão de genes neurotróficos como o Brain-Derived Neurotrophic factor (BDNF), com impacto na neuroplasticidade (van Kessel et al. 2019).

A disbiose intestinal, associada a um aumento da permeabilidade da mucosa, permite a translocação de lipopolissacáridos (LPS) para a corrente sanguínea, ativando respostas inflamatórias sistêmicas que afetam negativamente a função cerebral, temática que será abordada nos capítulos seguintes.

## 1.4 Perturbações na microbiota e implicações clínicas

Do ponto de vista terapêutico, o microbioma, entendido como o conjunto funcional e genético da microbiota pode ser modulado, por exemplo, por psicobióticos, ou seja, microrganismos com impacto positivo na saúde mental. Por exemplo, *Bifidobacterium longum* demonstrou restaurar o equilíbrio da microbiota e aumentar a produção de endocanabinóides no hipocampo, reduzindo sintomas depressivos (Chevalier et al. 2020).

A interação entre a microbiota e os fármacos é igualmente relevante. *Enterococcus faecalis*, por exemplo, converte a L-DOPA em dopamina no intestino via tirosina descarboxilase, reduzindo a sua disponibilidade no cérebro e comprometendo a eficácia terapêutica na doença de Parkinson (van Kessel et al. 2019). Este efeito sublinha a importância de identificar biomarcadores microbianos para personalizar intervenções clínicas.

Além disso, estudos preliminares indicam que a modulação da microbiota pode potencializar os efeitos de compostos psicadélicos, que será abordado no Capítulo 3 através da interação com eixos neuroquímicos regulados pelo microbioma.

Em síntese, a microbiota intestinal influencia a saúde humana através de funções metabólicas, imunológicas e neurocomportamentais. Os psicobióticos, ao interagirem com vias como o nervo vago, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e os circuitos inflamatórios, oferecem novas possibilidades terapêuticas para distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, estas abordagens requerem validação clínica rigorosa para confirmar a sua eficácia e segurança. O *Human Microbiome Project Consortium* (2012) reforça que a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis é marcada por uma alta diversidade taxonômica, mas com vias metabólicas conservadas, proporcionando uma base robusta para futuras investigações sobre a ecologia microbiana e suas aplicações clínicas.

*Perturbação da microbiota e do microbioma intestinal por substâncias psicoativas: estudo comparativo e implicações para a saúde*

## **Capítulo 2: Substâncias psicoativas e a perturbação do microbioma intestinal**

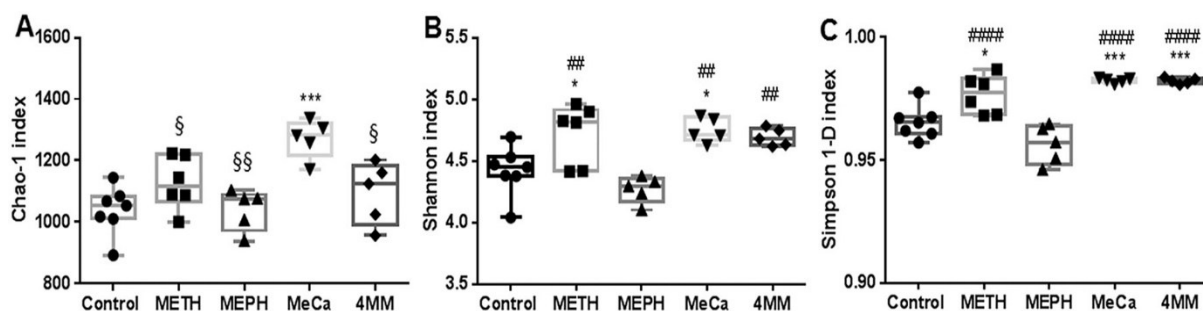
### **2.1. Impacto das substâncias psicoativas ilícitas e morfina na microbiota: disbiose, efeitos sistêmicos e implicações neuropsiquiátricas**

#### **2.1.1 Anfetaminas**

As anfetaminas, incluindo a metanfetamina, a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e as catinonas sintéticas (metilenodioxiprovalerona (MDPV),  $\alpha$ -pirrolidinopentiofenona ( $\alpha$ -PVP)), são estimulantes psicotrópicos que atuam através da inibição dos transportadores de recaptação de monoaminas (DAT – transportador de dopamina, NET – transportador de noradrenalina, SERT – transportador de serotonina) e da inversão do seu fluxo, aumentando a disponibilidade sináptica de dopamina, noradrenalina e serotonina. A metanfetamina, por exemplo, eleva os níveis de dopamina na via mesolímbica até 1000% dos níveis basais, medidos por microdialise cerebral em ratos (Krasnova, Justinova, and Cadet 2016). O MDMA tem como alvo principal os recetores serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>), enquanto as catinonas combinam efeitos dopaminérgicos e serotoninérgicos. Metabolizadas pelo fígado através do citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4), estas substâncias atingem concentrações intestinais elevadas (50-150  $\mu\text{g/mL}$  para a metanfetamina, 20-100  $\mu\text{g/mL}$  para o MDMA), tanto por exposição direta decorrente da administração oral como por excreção biliar, com possível recirculação entero-hepática. Estas concentrações interagem com o microbioma através de efeitos antimicrobianos diretos (ruptura das membranas bacterianas devido à sua estrutura catiónica anfifílica) e indiretos (hipomotilidade intestinal, stress oxidativo, e modificação do pH luminal). Estas interações alteram a composição microbiana, a diversidade e as funções metabólicas, contribuindo para a disbiose e as suas consequências sistêmicas.

As anfetaminas induzem perturbações significativas na microbiota intestinal, afetando a diversidade microbiana, a composição taxonómica e o perfil metabólico associado. Num estudo com ratinhos C57BL/6J (n = 10 por grupo, machos, 8–10 semanas), a administração de metanfetamina (5 mg/kg/dia, i.p., durante 10 dias), méfedrona (40 mg/kg/dia), metcatinona (80 mg/kg/dia) e 4-metilmetanfetamina (40 mg/kg/dia) provocou alterações significativas e

transitórias na diversidade  $\alpha$  da microbiota intestinal, de forma dependente da substância e do tempo. Um dia após o tratamento, observou-se um aumento da diversidade microbiana com a metanfetamina e a metcatinona (índices de Shannon e Chao1), enquanto a méfedrona não produziu alterações significativas. A composição taxonômica revelou reduções em grupos bacterianos comensais benéficos, como *Ruminococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidales* e *Clostridiales*, especialmente após o tratamento com metanfetamina, méfedrona e metcatinona (Figura 2). A 4-metilmetanfetamina provocou mudanças menos acentuadas nestes táxones. Dois dias após o tratamento, observaram-se aumentos em *Lachnospiraceae* e *Bacteroidota* para a metanfetamina, e em *Ruminococcaceae* e *Porphyromonadaceae* para a méfedrona, enquanto a metcatinona manteve reduções em *Bacteroidota* e *Ruminococcaceae*. Aos 7 dias, todos os tratamentos resultaram em diminuições de *Clostridium IV*, *Ruminococcaceae*, *Alistipes* e *Oscillibacter*, com aumentos moderados de *Barnesiella* e *Bacteroidales* para metanfetamina e méfedrona. Estas alterações estruturais na microbiota podem refletir-se no microbioma funcional, modulando metabolitos com potencial impacto na inflamação sistêmica e no eixo intestino-cérebro, contribuindo para a disbiose e suas consequências sistêmicas (Angoa-Pérez et al. 2020).

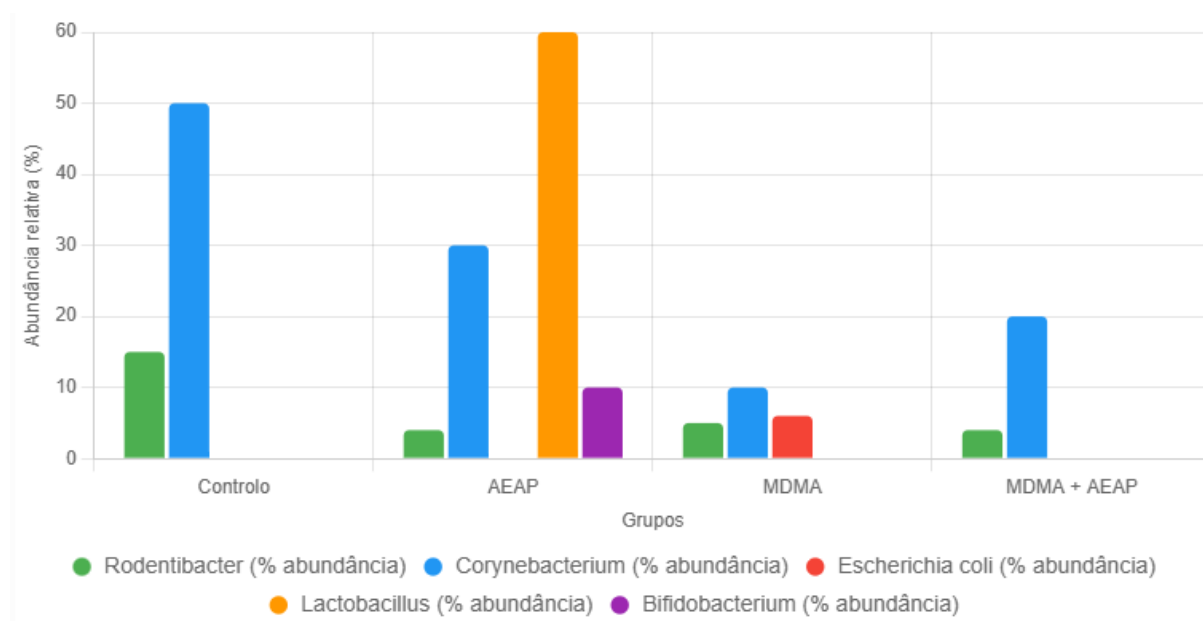


**Figura 2:** Efeitos das anfetaminas estudadas (METH, MEPH, MeCa e 4MM) nos índices de Chao-1 (A), Shannon (B) e Simpson (C). (Tirada de Angoa-Pérez et al., 2020).

No contexto da MDMA, um estudo em ratos Sprague-Dawley (n = 6 por grupo, machos, 210 ± 20 g) investigou os efeitos da administração crônica de MDMA (10 a 20 mg/kg/dia, por via oral, 30 dias) na composição do microbioma intestinal, bem como os impactos comportamentais e bioquímicos, e o potencial de um extrato aquoso de *Anacyclus pyrethrum L* (AEAP), AEAP 200 mg/kg para mitigar esses efeitos (Baslam et al. 2023). A dependência à MDMA foi confirmada pelo teste de preferência condicionada de lugar (CPP), que demonstrou

um aumento significativo no tempo passado na câmara associada à droga (650 s vs. 500 s no grupo tratado com AEAP,  $p < 0,01$ ). No teste de labirinto em cruz elevado (EPM), os ratos expostos à MDMA apresentaram comportamentos ansiosos, com redução do tempo e percentual de entradas nos braços abertos ( $p < 0,001$ ), enquanto o tratamento com AEAP aumentou significativamente esses parâmetros ( $p < 0,01$ ). No teste de nado forçado (FST), a MDMA aumentou o tempo de imobilidade, indicativo de comportamento depressivo ( $p < 0,001$ ), efeito atenuado pelo AEAP ( $p < 0,01$ ). No teste de campo aberto (OFT), a MDMA reduziu o número de cruzamentos de linhas e *rearing* (pôr-se de pé sobre as patas traseiras, um comportamento que indica o desejo de explorar nos ratos) ( $p < 0,01$ ), enquanto o AEAP restaurou a atividade locomotora e exploratória ( $p < 0,01$ ). Bioquimicamente, a MDMA elevou os níveis de cortisol ( $p < 0,001$ ), um marcador de stress, sem alterar significativamente os níveis de ureia ou creatinina, enquanto o AEAP reduziu os níveis de cortisol e creatinina em relação ao grupo MDMA ( $p < 0,001$ ).

No que diz respeito ao microbioma intestinal, a MDMA induziu disbiose significativa, com redução da densidade bacteriana total ( $15 \times 10^5$  UFC/mL vs.  $25,5 \times 10^5$  UFC/mL no grupo controlo,  $p < 0,001$ ), analisada por espectrometria de massa MALDI-TOF. A composição taxonómica revelou diminuições acentuadas em bactérias comensais, como *Rodentibacter* (de 15% para 5%,  $p < 0,001$ ) e *Corynebacterium* (de 50% para 10%,  $p < 0,001$ ), e um aumento relativo de *Escherichia coli* (6%,  $p < 0,001$ ), sugerindo proliferação de bactérias potencialmente patogénicas. Em contraste, o grupo tratado com AEAP apresentou maior abundância de *Lactobacillus* (60%), *Bifidobacterium* (10%) e *Staphylococcus* (10%), indicando um efeito restaurador sobre o microbioma ( $p < 0,01$ ) (Figura 3). O grupo MDMA pós-tratado com AEAP também mostrou recuperação parcial, com *Corynebacterium* a 20% e ausência de *E. coli* ( $p < 0,001$ ) (Figura 3). Esses resultados sugerem que a MDMA compromete a diversidade da microbiota e a funcionalidade do microbioma intestinal, potencialmente exacerbando os efeitos no eixo intestino-cérebro, enquanto o AEAP atua como um potencial "psicobiótico", promovendo bactérias benéficas que modulam neurotransmissores como GABA, serotonina e dopamina.

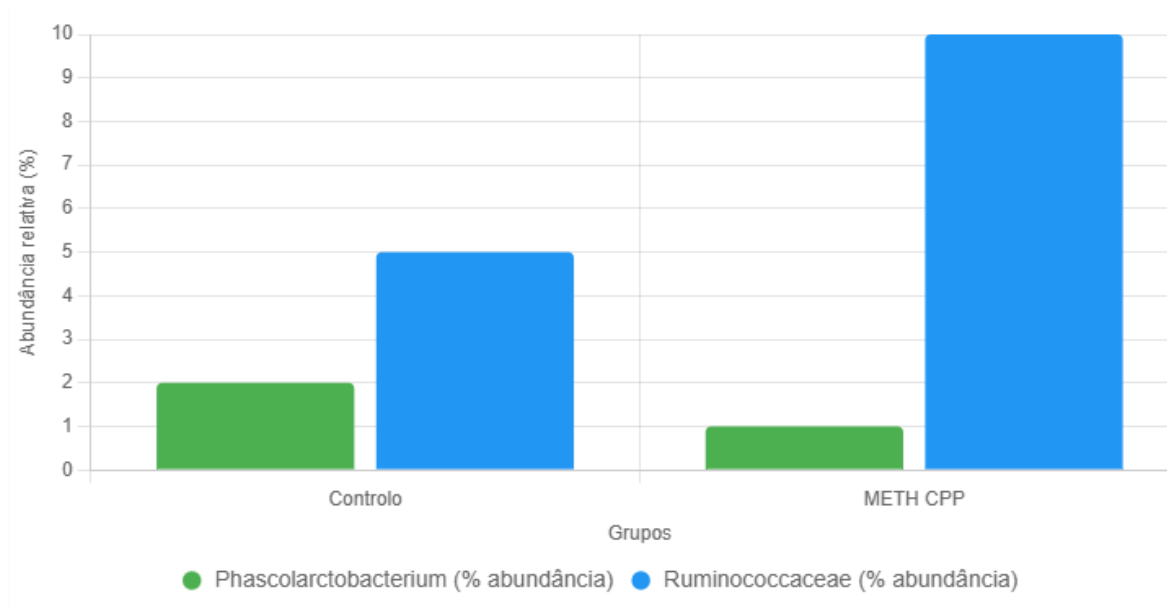


**Figura 3:** Comparação da abundância relativa dos taxa bacterianos em função da administração de diferentes substâncias (AEAP, MDMA, MDMA + AEAP).

No contexto da metanfetamina, um estudo em ratos Sprague-Dawley ( $n = 8$  por grupo, machos,  $250 \pm 20$  g) investigou os efeitos da administração de metanfetamina (1 mg/kg/dia, Intra peritoneal, em dias alternados durante 14 dias) na composição do microbioma intestinal, utilizando um modelo de CPP (Ning et al. 2017). A metanfetamina induziu CPP significativa, com os ratos passando 374 s na câmara associada à droga ( $p < 0,01$ ). Contrariando a expectativa de redução da diversidade da microbiota, a análise por sequenciação do gene 16S rRNA revelou um aumento da diversidade alfa no grupo CPP, com índices de Shannon (3,403 vs. 3,904,  $p = 0,035$ ) e Simpson (0,127 vs. 0,069,  $p = 0,038$ ) indicando maior diversidade fecal em relação ao grupo controlo. A composição taxonómica mostrou diferenças significativas, com redução do género *Phascolarctobacterium* (família *Acidaminococcaceae*, aproximadamente 50% menor no grupo CPP,  $p < 0,05$ ) e aumento de *Ruminococcaceae* (incluindo *Ruminiclostridium\_9* e *Ruminococcaceae\_UCG-010*), *Bacillus*, *Cetobacterium*, *Fusobacteria* e *Aeromonas* no grupo tratado. A diminuição de *Phascolarctobacterium*, um produtor de propionato, foi acompanhada por uma redução superior a 50% na concentração fecal de propionato, medida por GC-MS ( $p < 0,05$ ), enquanto o butirato não apresentou diferenças significativas.

Esses resultados contrastam parcialmente com os observados para a MDMA, que reduziu a densidade bacteriana e promoveu *Escherichia coli* em detrimento de táxones

comensais como *Rodentibacter* e *Corynebacterium* (Baslam et al. 2023) (Figura 4). No entanto, ambos os estudos evidenciam a capacidade das anfetaminas de induzir disbiose, com impactos potenciais no eixo intestino-cérebro. A redução de propionato, um AGCC com efeitos neuroativos, pode comprometer a secreção de serotonina por células enterochromafins e a função de micróglia, contribuindo para os déficits cognitivos e ansiosos associados ao uso crónico de metanfetamina. O aumento de *Ruminococcaceae*, correlacionada com ansiedade e prejuízo na memória em outros modelos, sugere um papel na exacerbação dos efeitos neuropsiquiátricos da metanfetamina (Ning et al. 2017). Esses resultados reforçam a necessidade de explorar intervenções que restaurem o equilíbrio microbiano, como probióticos ou compostos psicobióticos, para mitigar os efeitos adversos das anfetaminas no microbioma e na função cerebral.



**Figura 4:** Abundância de táxons bacterianos em ratos com CPP induzido por metanfetamina

### 2.1.2 Cocaína

A cocaína, um alcaloide do tropano, é um potente psicostimulante que inibe a recaptação de monoaminas (dopamina, noradrenalina, serotonina) nos transportadores DAT, NET e SERT, aumentando sua disponibilidade sináptica, especialmente no núcleo *accumbens*, o que contribui para seus efeitos reforçadores e eufóricos. Metabolizada pelo fígado em benzoilecgonina por esterasas e CYP3A4, a cocaína é excretada principalmente por via biliar e urinária, alcançando

o intestino, onde pode interagir com a microbiota. Essas interações, mediadas por efeitos antimicrobianos diretos ou alterações na motilidade intestinal, podem promover disbiose, com impactos na barreira intestinal e na inflamação sistêmica (Roque Bravo et al. 2022).

Scorza e colaboradores em 2019, investigaram os efeitos da cocaína volatilizada (10 mg/kg/dia, inalação, 28 dias) em ratos Wistar (n=8 por grupo, machos, 10 semanas), considerando a presença de adulterantes como cafeína e fenacetina (Scorza et al. 2019). A análise por sequenciação do 16S rRNA (região V3-V4) revelou uma redução na diversidade alfa da microbiota (índice de Simpson: -20%, p=0,015), com diminuição de *Bacteroides* (-30%, de 12% para 8,4%, p=0,012) e aumento de *Enterobacteriaceae* (+25%, de 4% para 5%, p=0,018). Os adulterantes também influenciaram a microbiota: a cafeína inibiu *Lactobacillus* (CIM: 80 µg/mL), enquanto a fenacetina reduziu *Bifidobacterium* (-25%, de 6% para 4,5%, p=0,021). A disbiose foi acompanhada por aumento da translocação de LPS (+40%, de 0,4 para 0,56 UE/mL, p=0,009) e inflamação intestinal, evidenciada por elevação de IL-1β (+35%, de 60 para 81 pg/mL, p=0,013). Esses resultados sugerem que a cocaína, potencializada por adulterantes, promove alterações microbianas que comprometem a integridade da barreira intestinal.

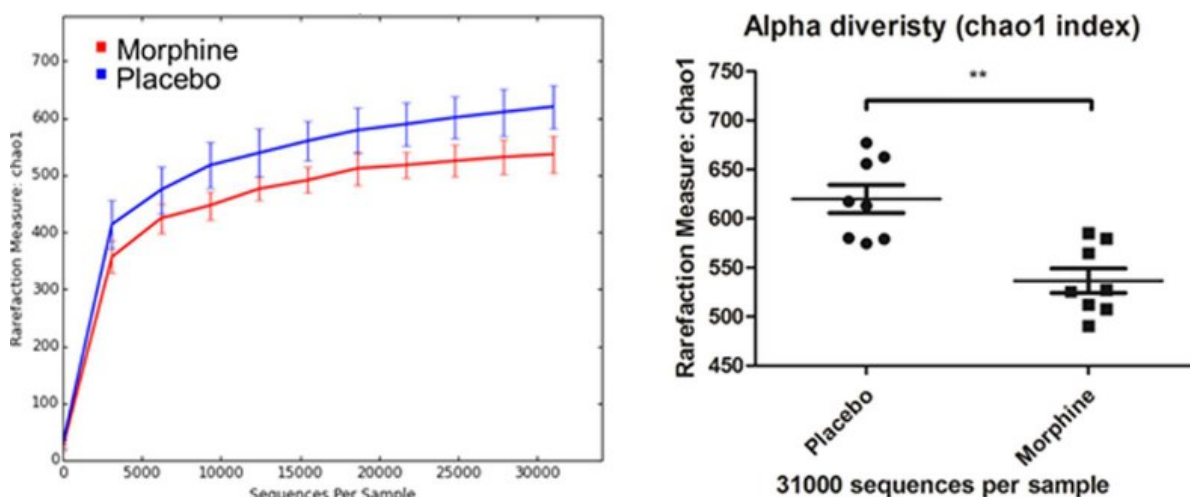
Em humanos, Volpe e colaboradores em 2014 examinaram a microbiota de consumidores crônicos de cocaína (n=30, 1-5 g/semana) por sequenciação do 16S rRNA. Observou-se uma redução de *Faecalibacterium* (-15%, de 8% para 6,8%, p=0,028) e um aumento de *Pseudomonadota* (+20%, de 5% para 6%, p=0,019), associados a maior permeabilidade intestinal, medida pelo aumento de zonulina (+35%, de 50 para 67,5 ng/mL, p=0,013). Estes resultados indicam que o consumo de cocaína em humanos também induz disbiose, com implicações para a saúde intestinal e potencial exacerbação de processos inflamatórios (Volpe et al. 2014).

As alterações microbianas induzidas pela cocaína, tanto em modelos animais quanto em humanos, destacam o papel do microbioma e da microbiota na mediação dos efeitos sistêmicos dessa droga. A disbiose, caracterizada por redução da diversidade e mudanças taxonômicas, associada a inflamação e maior permeabilidade intestinal, pode contribuir para os efeitos neurocomportamentais e fisiológicos da dependência, sugerindo que intervenções visando restaurar a microbiota podem oferecer novas perspectivas terapêuticas.

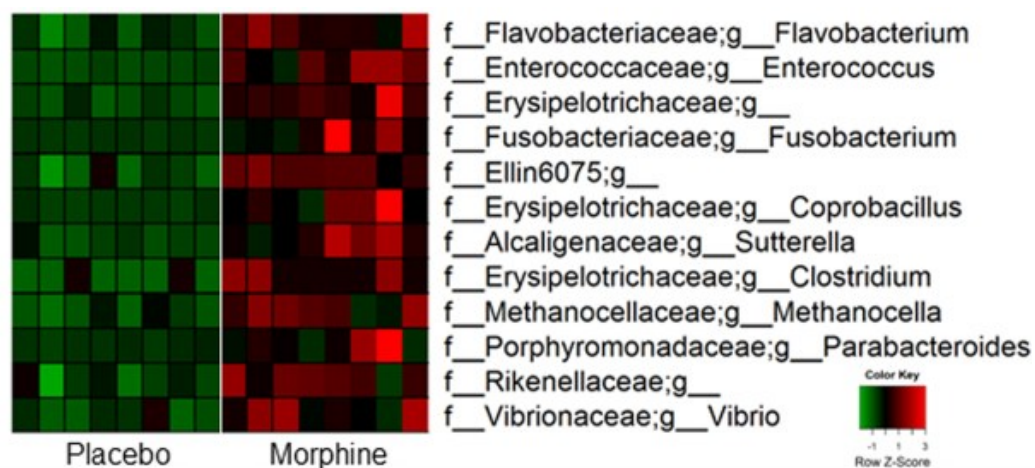
### 2.1.3 Morfina

A morfina é um opioide amplamente utilizado no tratamento da dor moderada a intensa, atuando principalmente como agonista dos recetores  $\mu$ -opioides no sistema nervoso central. Após administração sistémica, a morfina é rapidamente metabolizada no fígado, sendo a glucuronidação a principal via metabólica. Este processo ocorre predominantemente através da enzima UGT2B7, originando dois principais metabólitos: morfina-3-glucuronídeo (M3G), sem atividade analgésica, e morfina-6-glucuronídeo (M6G), com atividade analgésica potente. A proporção entre estes metabólitos pode ser influenciada por fatores fisiológicos e patológicos, incluindo alterações na microbiota intestinal (Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation - PubMed n.d.).

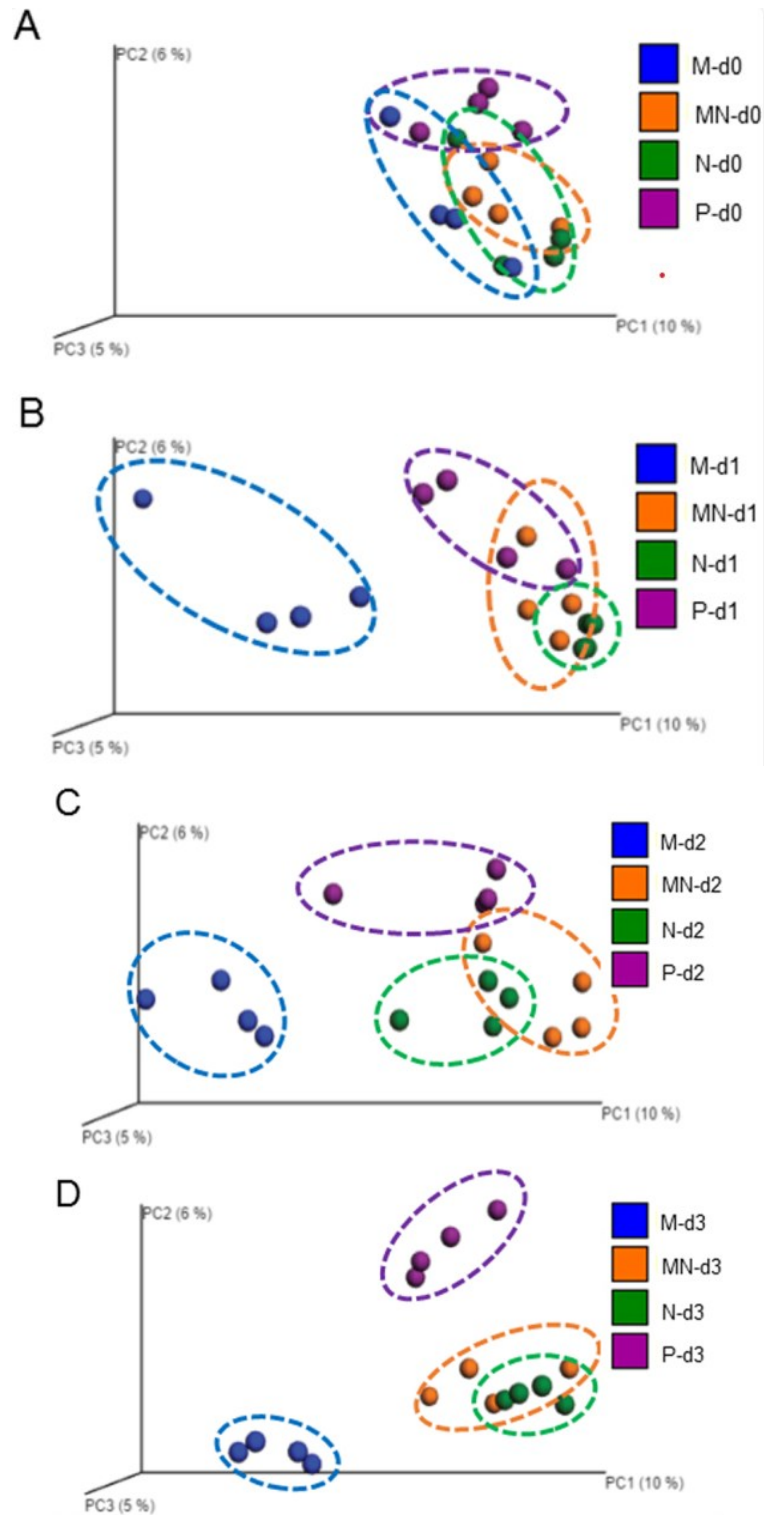
Num estudo com camundongos C57BL/6 ( $n = 4-8$  por grupo, fêmeas, 8-10 semanas) expostos à morfina (pelota subcutânea de 25 mg ou 15 mg/kg/dia intraperitoneal, por 6 dias), o sequenciamento do 16S rRNA (região V4) revelou uma diminuição significativa da diversidade alfa da microbiota intestinal, medida pelo índice chao1 ( $p = 0,003$ ) (Wang et al. 2018) (Figura 5). Observou-se um aumento marcante de *Enterococcus faecalis* ( $p < 0,05$ ) e uma redução de *Bacteroidales* ( $p < 0,05$ ), com expansão de outras bactérias patogénicas, como *Flavobacterium*, *Fusobacterium*, *Sutterella* e *Clostridium* ( $q < 0,05$ ) (Wang et al., 2018) (Figura 6) e (Figura 7). Os metabólitos intestinais, especialmente os ácidos biliares, como o ácido desoxicólico, foram significativamente reduzidos, enquanto as fosfatidiletanolaminas (PE) aumentaram ( $p < 0,05$ ), contribuindo para a disbiose intestinal (Wang et al. 2018). A permeabilidade intestinal aumentou, medida por FITC-dextrano ( $p < 0,05$ ), acompanhada de translocação bacteriana para os linfonodos mesentéricos e fígado (Wang et al. 2018). Observou-se um aumento na razão M3G/MS no intestino e no soro, indicando uma deconjugação reduzida de M3G (Morfina-3-glucuronídeos) em morfina ( $p < 0,05$ ) (Wang et al., 2018). Jalodia et al. (2022) relataram uma sobreabundância de *Enterococcus* ( $p < 0,05$ ) e uma redução de géneros produtores de butirato, como *Roseburia*, em modelos de exposição a opioides ( $p < 0,05$ ). Ensaio in vitro demonstraram que a morfina inibe o crescimento de *Lactobacillus rhamnosus* (CIM: 150  $\mu\text{g/mL}$ ) e *Bifidobacterium longum* (CIM: 180  $\mu\text{g/mL}$ ), sugerindo um efeito antimicrobiano direto (Jalodia et al. 2022).



**Figura 5:** A: Diversidade alfa Chao1 da microbiota intestinal em ratinhos tratados com morfina vs. ratinhos tratados com placebo B: Comparação estatística da diversidade alfa Chao1 entre os grupos tratados com morfina e os grupos tratados com placebo (Tirada de Wang et al., 2018).



**Figura 6:** Mapa de calor da abundância deferencial ao nível dos géneros na microbiota intestinal de ratinhos tratados com morfina vs. Ratinhos tratados com placebo. (Tirada de Wang et al., 2018).



**Figura 7:** Dinâmica temporal da diversidade beta do microbioma intestinal através de PCoA (métrica UniFrac) em tratamentos com placebo, morfina, naltrexona e tratamentos combinados (dias 0=A, 1=B, 2=C, 3=D) (Tirada de Wang et al., 2018).

*Perturbação da microbiota e do microbioma intestinal por substâncias psicoativas: estudo comparativo e implicações para a saúde*

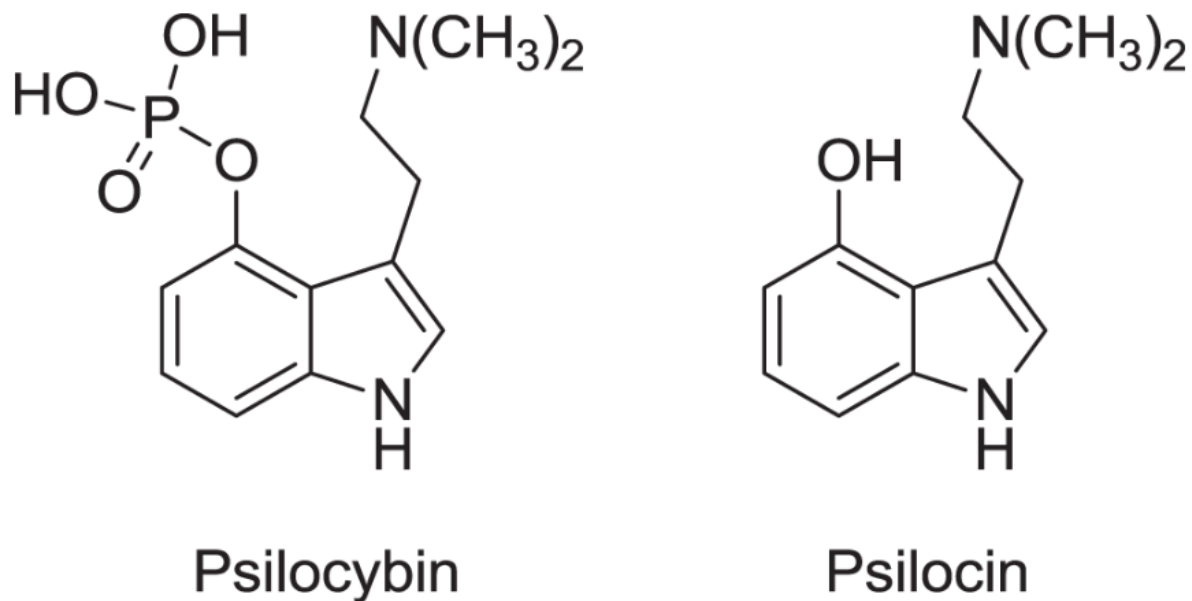
## **Capítulo 3: O impacto das substâncias psicadélicas na microbiota e no microbioma intestinal**

Neste capítulo, examinamos o impacto das substâncias psicadélicas, como a psilocibina, e o LSD, no microbioma intestinal. Estas substâncias são tratadas separadamente devido aos seus efeitos únicos, que são distintos dos de outras drogas. Historicamente, substâncias como o peiote, os cogumelos psilocibinos e a ayahuasca têm sido utilizadas pelos povos indígenas em contextos espirituais, religiosos ou xamânicos. Estas comunidades utilizavam-nas para estabelecer uma ligação com divindades, facilitar a cura ou reforçar a coesão social, muito antes da sua utilização recreativa ou da sua descoberta pelo mundo ocidental.

### **3.1 Conceito do “psilocibioma”**

O termo "psilocibioma", criado por Kelly et al. (2022) refere-se a todas as alterações induzidas pela psilocibina na composição e funcionalidade do microbioma, com potenciais repercussões no eixo MIC. Este conceito, embora recente, realça o papel dos psicadélicos como moduladores da microbiota, influenciando assim as funções intestinais e cerebrais. Ao contrário das abordagens que estudam a influência da microbiota no metabolismo das drogas, o "psilocibioma" centra-se na forma como a psilocibina e outros psicadélicos alteram diretamente a comunidade microbiana intestinal (Nichols 2020).

Uma vez ingerida, a psilocibina sofre rápida desfosforilação em psilocina, um metabolito ativo que interage com os recetores de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) no intestino e no cérebro (Figura 8). Estas interações podem modificar o ambiente intestinal, afetando a diversidade microbiana e a produção de metabolitos essenciais, como os AGCC. Estudos fundamentais sobre o eixo MIC mostram que as alterações na composição da microbiota podem influenciar a saúde mental através de vias metabólicas e imunitárias (Dinan and Cryan 2018). Assim, o "psilocibioma" fornece um quadro para explorar como os psicadélicos, através da sua ação sobre a microbiota, poderiam contribuir para os seus efeitos terapêuticos, nomeadamente nas perturbações psiquiátricas, embora estas hipóteses necessitem de validação em ensaios clínicos.



**Figura 8:** Estrutura da psilocibina e da psilocina (tirada de Nichols 2020).

## 3.2 Efeito dos psicadélicos na composição da microbiota

Estudos recentes têm ajudado a esclarecer o impacto de psicadélicos como a psilocibina e o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) na composição da microbiota intestinal.

### 3.2.1 Psilocibina

Presente em cogumelos do género *Psilocybe*, a psilocibina é desfosforilada em psilocina, que atua como agonista parcial dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, ativando a via da fosfolipase C (PLC) e alterando a conectividade cerebral, particularmente na rede de modo padrão (DMN) (Carhart-Harris et al. 2016; Nichols 2020). Com biodisponibilidade oral de cerca de 50% e tempo de semi-vida de 2-3 horas, a psilocina também tem afinidade moderada pelos recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> (Passie et al. 2008).

Kelly e colaboradores (2022), numa revisão narrativa publicada no *International Journal of Clinical and Health Psychology*, analisaram dados pré-clínicos sobre a interação entre psicadélicos, incluindo a psilocibina, e o eixo MIC, introduzindo o conceito de *psilocibioma*. Este conceito refere-se às interações recíprocas entre o hospedeiro, a microbiota e os

psicodélicos, sugerindo que o microbioma intestinal pode modular os efeitos terapêuticos da psilocibina.

Em modelos pré-clínicos, a psilocibina demonstrou potencial para alterar a composição da microbiota intestinal, embora os dados específicos sejam limitados. Estudos com outros psicotrópicos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), mostra haver um aumento da diversidade alfa da microbiota e maior abundância de *Bacteroidota* em roedores sob stress crônico, sugerindo que a psilocibina pode ter efeitos semelhantes. Estas alterações podem contribuir para a redução da disbiose associada a transtornos psiquiátricos, caracterizada por desequilíbrios na microbiota e aumento de bactérias pró-inflamatórias.

Kelly et al. (2022) correlacionaram potenciais alterações na composição do microbioma com melhorias comportamentais observadas em modelos de roedores tratados com psilocibina, como a redução de comportamentos associados à depressão e à ansiedade. Assim, foi proposto que psilocina, o metabólito ativo da psilocibina, ao ativar recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, pode influenciar a motilidade intestinal e reduzir a inflamação, possivelmente via interação com o eixo MIC. Os autores também avançaram com uma hipótese mais especulativa sugere que o microbioma pode influenciar o metabolismo da psilocina, por exemplo, através de enzimas microbianas como as beta-glucuronidases, mas esta via carece de validação experimental (Carhart-Harris et al. 2016; Davis et al. 2021).

Kelly et al. (2022) destacaram as limitações dos modelos pré-clínicos, cuja microbiota difere da humana, e a ausência de ensaios clínicos que investiguem diretamente os efeitos da psilocibina na microbiota. Neste sentido, apelaram a mais investigação, incluindo estudos longitudinais e manipulações da microbiota, para esclarecer o papel do eixo MIC na terapia psicadélica.

### 3.2.2 LSD

Derivado da ergolina, o LSD é um agonista não seletivo dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, além de recetores dopaminérgicos (D<sub>2</sub>) e adrenérgicos ( $\alpha$ <sub>2</sub>). A sua alta afinidade e internalização prolongada dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> explicam a duração de seus efeitos (8-12 horas) (Wacker et al. 2017). O LSD promove neuro plasticidade via aumento de BDNF e sinaptogénese (Ly et al. 2018).

Kuypers et al. (2019), numa revisão narrativa publicada no *Journal of Psychopharmacology*, analisaram os efeitos da microdosagem de substâncias psicadélicas, incluindo o LSD. O artigo discute um ensaio clínico controlado por placebo (Yanakieva et al. 2019) que avaliou os efeitos de doses únicas de LSD (5, 10 e 20 µg, administradas por via oral) na percepção do tempo em voluntários saudáveis. Este estudo, randomizado e duplamente cego, não encontrou efeitos significativos na cognição ou na percepção subjetiva, mas demonstrou uma alteração dose-dependente na percepção temporal. Não foram reportados efeitos no microbioma intestinal ou na ansiedade.

Os autores sugerem que o LSD, mesmo em doses baixas, pode atuar via recetores 5-HT<sub>2A</sub> e, potencialmente, 5-HT<sub>1A</sub>, modulando a sinalização neuronal. Contudo, os benefícios alegados da microdosagem, como redução da ansiedade ou melhoria do humor, carecem de suporte em ensaios controlados. As limitações incluem a escassez de estudos rigorosos, variações interindividuais nas respostas aos psicadélicos e vieses de expectativa. Kuypers et al. (2019) concluem que são necessários mais ensaios clínicos controlados para estabelecer os efeitos e a segurança da microdosagem de LSD.

Estudos adicionais, como o de Galvão-Coelho et al. 2020 e Palhano-Fontes et al. 2015, indicam que a psilocibina pode influenciar o microbioma intestinal em modelos pré-clínicos, aumentando a diversidade alfa (medida pelo índice de Shannon) e promovendo a abundância de bactérias anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium prausnitzii*, com potenciais benefícios para a depressão e a ansiedade. Esses efeitos podem envolver recetores 5-HT<sub>2A</sub> intestinais, sinalização vagal e AGCC, que modulam a neuroplasticidade e a imunidade. No entanto, para a ayahuasca e o LSD, faltam dados diretos sobre a modulação do microbioma humano. A predominância de dados pré-clínicos, amostras clínicas pequenas e variações interindividuais no microbioma limitam as conclusões. Ensaio clínicos em larga escala, com análises metagenômicas e metabólicas, são necessários para estabelecer causalidade e explorar abordagens combinadas com probióticos.

### 3.3 Potencial dos psicadélicos na modulação do microbioma intestinal e implicações terapêuticas

No contexto do conceito de psilocibioma, definido como as interações recíprocas entre hospedeiro, microbiota e psicadélicos, a psilocibina apresenta potencial para modular o microbioma intestinal, abrindo perspectivas terapêuticas para perturbações psiquiátricas, como depressão e ansiedade, através do eixo MIC (Kelly et al., 2022). Estes efeitos envolvem mecanismos complexos, incluindo recetores serotoninérgicos, metabolitos microbianos como os AGCC e possíveis interações com a sinalização vagal, que podem atenuar a inflamação e promover a neuroplasticidade.

A psilocibina, metabolizada em psilocina, ativa recetores serotoninérgicos, incluindo 5-HT<sub>2A</sub>, expressos tanto no sistema nervoso central como no trato gastrointestinal, onde recetores como 5-HT<sub>4</sub> influenciam a motilidade intestinal (Dinis-Oliveira 2017). Embora não haja evidências diretas de que a psilocibina promova o crescimento de bactérias produtoras de AGCC, estudos com outros psicotrópicos sugerem aumento de *Bacteroidota* e diversidade microbiana, o que pode reduzir a disbiose associada a transtornos psiquiátricos. Os AGCC, como o butirato, têm propriedades anti-inflamatórias e podem estimular a neuroplasticidade, por exemplo, via aumento de BDNF em culturas corticais, contribuindo para efeitos antidepressivos rápidos (Ly et al., 2018).

Além disso, a psilocibina demonstrou reduzir significativamente a pontuação na escala MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) em ensaios clínicos com pacientes com depressão resistente ao tratamento, com efeitos rápidos observados após uma semana e mantidos por até três meses (Carhart-Harris et al., 2016). Estes efeitos parecem estar relacionados à promoção da neuroplasticidade, incluindo neuritogénese e sinaptogénese, mediadas pelas vias TrkB, mTOR e 5-HT<sub>2A</sub> (Ly et al., 2018). Embora se hipotetize que a psilocibina possa aumentar a produção de AGCC através da modulação do microbioma, reduzindo a inflamação sistémica, essa conexão ainda carece de evidências diretas (Deehan et al. 2020; Kelly et al. 2022). Além disso, enzimas microbianas como as beta-glucuronidases podem influenciar o metabolismo da psilocina, mas esta hipótese também carece de validação experimental (Clarke et al. 2019b; Cussotto et al. 2019).

No caso do LSD, a modulação direta do microbioma intestinal ainda não está documentada. Contudo, alguns estudos sugerem que, em microdosagens (10–20 µg), o LSD pode reduzir sintomas de ansiedade através da ativação de recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> (Kuypers et al.

2019). Apesar destes efeitos ansiolíticos promissores, faltam ensaios clínicos controlados para confirmação. Protocolos otimizados de microdosagem podem, hipoteticamente, prolongar os benefícios, mas carecem de validação científica robusta.

As implicações terapêuticas dos psicadélicos são promissoras, especialmente para distúrbios como a depressão resistente ao tratamento e a ansiedade, frequentemente associados à disbiose intestinal e inflamação crônica. Estratégias combinadas com probióticos, como *Bifidobacterium longum*, que aumentam os níveis de triptofano, poderão amplificar os efeitos positivos dos psicadélicos, embora esta abordagem ainda seja hipotética (Desbonnet et al. 2008). Biomarcadores inflamatórios e análises metagenômicas podem ajudar a personalizar os tratamentos, tendo em conta a grande variabilidade interindividual do microbioma, influenciada por dieta e genética (Zhernakova et al. 2016).

No entanto, os desafios persistem, incluindo a predominância de dados pré-clínicos, tamanhos amostrais pequenos em estudos clínicos e a necessidade de estudos longitudinais para avaliar os efeitos a longo prazo. Abordagens multidisciplinares, integrando técnicas de metagenômica, metabolômica, neuroimagem e eletrofisiologia, serão cruciais para desenvolver intervenções eficazes e personalizadas através do eixo MIC.

Estas descobertas abrem caminho para explorar de forma mais aprofundada o papel do microbioma na saúde mental, tema que será detalhado no capítulo 5, centrado nas perturbações do eixo MIC e nas suas implicações terapêuticas.

### 3.4 Hipóteses sobre as Interações entre Psicadélicos e o Microbioma Intestinal: Potenciais Mecanismos e Perspetivas de Pesquisa

As interações entre psicadélicos e o microbioma intestinal baseiam-se em hipóteses especulativas que associam suas propriedades farmacológicas à dinâmica do eixo MIC.

Uma hipótese sugere que o microbioma pode metabolizar psicadélicos, alterando sua biodisponibilidade. (Manevski et al. (2010)propõem que enzimas bacterianas, como as beta-glucuronidases de *Bacteroides*, podem degradar a psilocibina, gerando derivados indológicos

que interagem com recetores 5-HT<sub>2A</sub> ou sigma-1. Esta via, embora plausível, necessita de análises metabolómicas para confirmação.

Outra hipótese explora o impacto dos psicadélicos na fisiologia intestinal via recetores 5-HT<sub>2A</sub>. A psilocina e o LSD estimulam a secreção de serotonina e a motilidade intestinal, ajustando o microambiente intestinal (pH, trânsito) e favorecendo bactérias produtoras de AGCC, como *Faecalibacterium prausnitzii* (Kelly et al., 2022). Na ayahuasca, as β-carbolinas amplificam a serotonina intestinal, modulando a imunidade local.

Uma terceira hipótese postula que os psicadélicos influenciam indiretamente o microbioma via redução da inflamação intestinal, promovendo bactérias anti-inflamatórias como *Bifidobacterium*. Esta interação bidirecional entre imunidade e microbioma requer estudos integrativos com metagenómica e metabolómica.

### 3.5 Potencial terapêutico dos psicadélicos nos distúrbios de saúde mental através do eixo MIC

O potencial terapêutico dos psicodélicos na depressão e ansiedade baseia-se em sua capacidade de promover neuroplasticidade e, hipoteticamente, modular o eixo MIC, potencialmente combatendo disbiose e inflamação crónica.

#### 3.5.1 Depressão

A psilocibina reduz significativamente a pontuação MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale), uma escala para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos, em ensaios clínicos, com efeitos rápidos observados em 1 semana e sustentados em muitos casos por 3 meses em pacientes com depressão resistente ao tratamento (Carhart-Harris et al., 2016). A promoção de neuroplasticidade, incluindo neuritogénese e sinaptogénese via vias TrkB, mTOR e 5-HT<sub>2A</sub>, contribui para o alívio dos sintomas depressivos (Ly et al., 2018). Embora se hipotetize que a psilocibina possa aumentar a produção de AGCC via modulação do microbioma, reduzindo inflamação sistémica, essa conexão carece de evidências diretas

(Deehan et al. 2020; Kelly et al. 2022). A variabilidade interindividual do microbioma, influenciada por dieta e genética, exige personalização dos tratamentos.

### 3.5.2 Ansiedade

Alguns estudos sugerem que o LSD, em microdosagem (10–20 µg), pode reduzir a ansiedade, possivelmente via ativação de recetores 5-HT1A e 5-HT2A, no entanto, foi sugerida a necessidade de realizar ensaios clínicos controlados para confirmar estes resultados (Kuypers et al., 2019). Não há evidências de que o LSD module o microbioma intestinal ou regule diretamente o eixo MIC. Protocolos otimizados de microdosagem podem, hipoteticamente, prolongar os benefícios, mas carecem de validação.

Perspetivas clínicas incluem abordagens combinadas com probióticos, como *Bifidobacterium longum*, que aumentam níveis de triptofano, para potencialmente amplificar os benefícios, embora isso seja uma hipótese (Desbonnet et al. 2008). Biomarcadores inflamatórios e análises metagenómicas podem orientar a personalização. Desafios incluem a predominância de dados pré-clínicos, amostras clínicas pequenas e a necessidade de estudos longitudinais para avaliar efeitos a longo prazo. Abordagens multidisciplinares, combinando metabolómica, neuroimagem e eletrofisiologia, são cruciais para desenvolver terapias inovadoras via eixo MIC.

Estas descobertas abrem caminho para explorar o papel do microbioma na saúde mental, tema que será aprofundado no próximo capítulo (capítulo 5), onde as perturbações do eixo MIC e suas implicações terapêuticas serão analisadas mais em detalhe.

## **Capítulo 4: Impacto dos psicofármacos no microbioma e na microbiota intestinal: mecanismos, alterações e implicações clínicas**

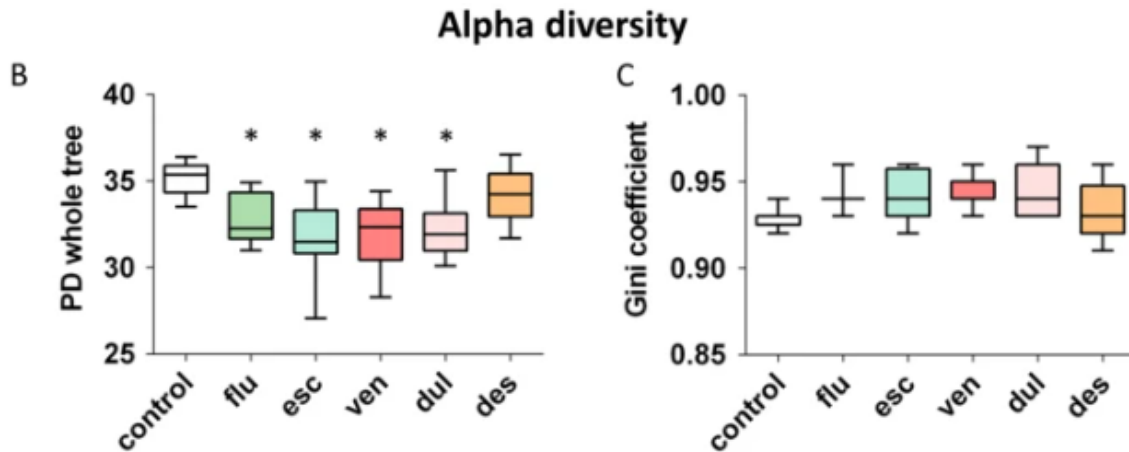
### **4.1 Antidepressivos e antipsicóticos e sua influência na composição, diversidade e funcionalidade da microbiota intestinal**

Os antidepressivos são agentes farmacológicos essenciais no tratamento da perturbação depressiva major, das perturbações de ansiedade e de outras doenças psiquiátricas. As principais classes incluem os ISRS, por exemplo, fluoxetina, sertralina e escitalopram, os antidepressivos tricíclicos (TCA), por exemplo, amitriptilina e os inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN), por exemplo, venlafaxina. Os ISRS inibem seletivamente a recaptação da serotonina pelo transportador SERT (SLC6A4), aumentando a sua disponibilidade na fenda sináptica e modulando o humor através dos recetores 5-HT (em particular 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2</sub>). Os TCA, além de inibirem a recaptação da serotonina e da noradrenalina, atuam como antagonistas dos recetores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H<sub>1</sub> e  $\alpha$ 1-adrenérgicos, o que explica os seus efeitos secundários sistémicos, nomeadamente no trato gastrointestinal. Embora estes medicamentos visem principalmente o SNC, afetam a microbiota intestinal devido às suas propriedades antimicrobianas, ao impacto na motilidade intestinal e ao metabolismo no trato digestivo. Este metabolismo, combinado com a excreção biliar de metabolitos ativos, expõe a microbiota a concentrações elevadas localmente no intestino (50-200  $\mu$ g/mL para a fluoxetina), promovendo interações diretas com as bactérias intestinais através de mecanismos antimicrobianos ou de alterações no ambiente luminal (Macedo et al. 2017).

Os antidepressivos induzem alterações profundas na composição, diversidade e funções metabólicas da microbiota intestinal, influenciando o eixo MIC.

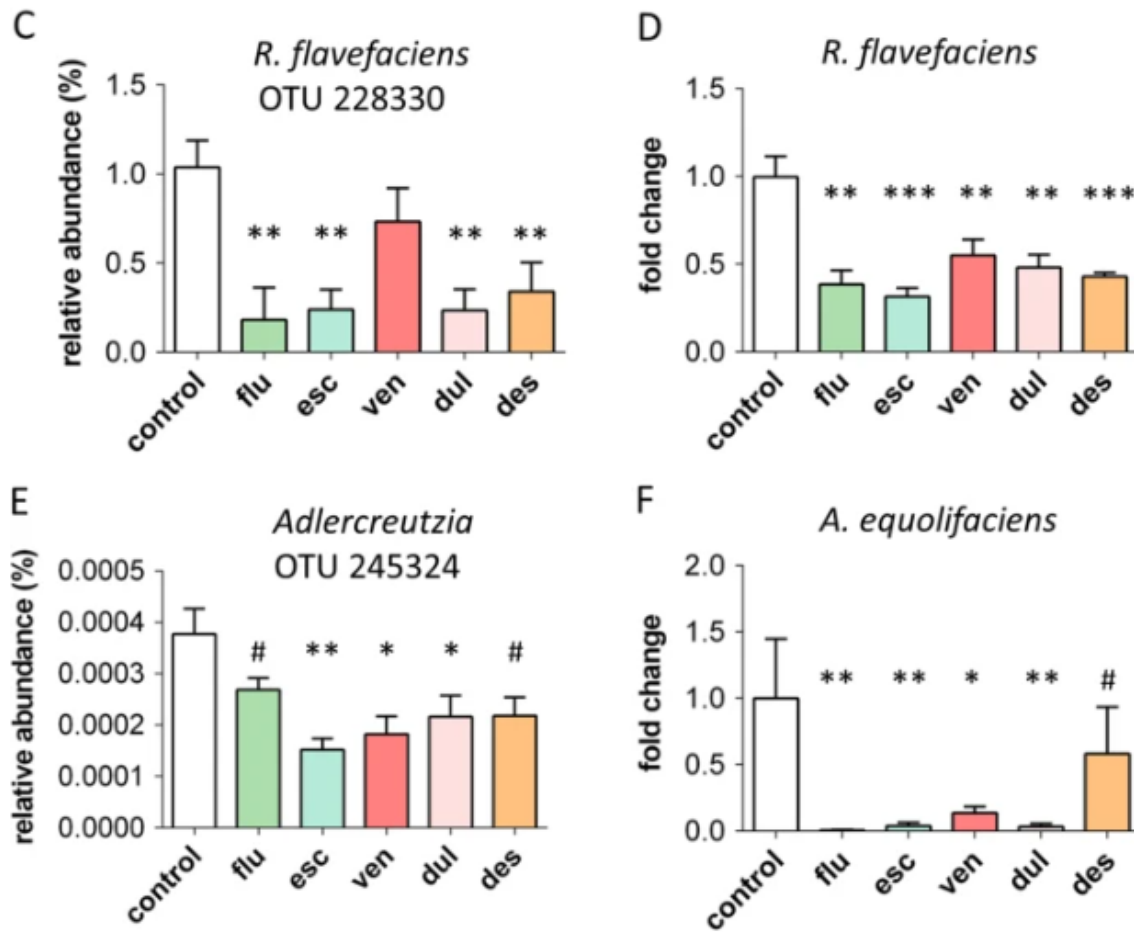
Todos os antidepressivos exceto a desipramina reduziram a diversidade alfa das comunidades microbianas, como indicado por uma redução significativa na árvore completa de PD (farmacodinâmica) ( $p < 0,05$ ), enquanto o coeficiente de Gini permaneceu inalterado (Figura 9). Isto significa que os antidepressivos reduzem a riqueza bacteriana sem alterar a

distribuição relativa das restantes espécies, mantendo assim uma estrutura de abundância equilibrada. (Lukić et al. 2019).



**Figura 9:** Diversidade alfa dos ratos que tomam diferentes antidepressivos medida de acordo com o PD Whole Tree (B) e o coeficiente de Gini (C) (tirada de Lukić et al. 2019).

Além disso, cada antidepressivo modificou significativamente a abundância percentual relativa de *Ruminococcus flavefaciens* e *Adlercreutzia*, bem como o seu fold change, com exceção da venlafaxina. De facto, no caso da venlafaxina, *Ruminococcus flavefaciens* apresentaram uma alteração estatisticamente significativa do fold change em comparação com o grupo de controlo, embora a sua abundância relativa em termos percentuais não tenha sido significativamente diferente. Esta observação sugere uma diminuição moderada, mas constante destas bactérias, não visualmente, e, mas detetável por análise estatística. Assim, a venlafaxina parece modular a microbiota intestinal de uma forma mais discreta e menos específica do que outros antidepressivos como a fluoxetina ou o escitalopram (Figura 10). (Lukić et al. 2019).



**Figura 10:** Validação dos níveis de *Ruminococcus* e *Adlercreutzia*: Abundância relativa e quantificação por qRT-PCR em amostras fecais de ratinhos tratados com antidepressivos (tirada de Lukić et al. 2019).

Zhang et al. (2021) estudaram os efeitos da fluoxetina (10 mg/kg/dia) e da amitriptilina (10 mg/kg/dia) em ratos submetidos a stress crónico imprevisível. Os resultados mostraram uma redução na diversidade alfa (índice Chao1 diminuído em 20%,  $p < 0,01$ ) e uma alteração na relação *Bacillota/Bacteroidota*, passando de 1,1 para 2,4 para a fluoxetina ( $p < 0,01$ ) e de 1,1 para 2,0 para a amitriptilina ( $p < 0,05$ ). Estas alterações foram acompanhadas por uma diminuição dos AGCC, nomeadamente do butirato (-30%,  $p < 0,01$ ) e do acetato (-25%,  $p < 0,01$ ), essenciais para a homeostase intestinal e a sinalização neuronal através da ativação dos recetores GPR41 e GPR43. Além disso, a fluoxetina reduziu a abundância de *Prevotella* (de 12% para 7%,  $p < 0,01$ ), uma bactéria envolvida na síntese de triptofano, um precursor da serotonina (Zhang et al. 2021).

As propriedades antimicrobianas dos antidepressivos são um fator-chave no seu impacto na microbiota. In vitro, a fluoxetina inibe o crescimento de *Lactobacillus rhamnosus* (CIM de

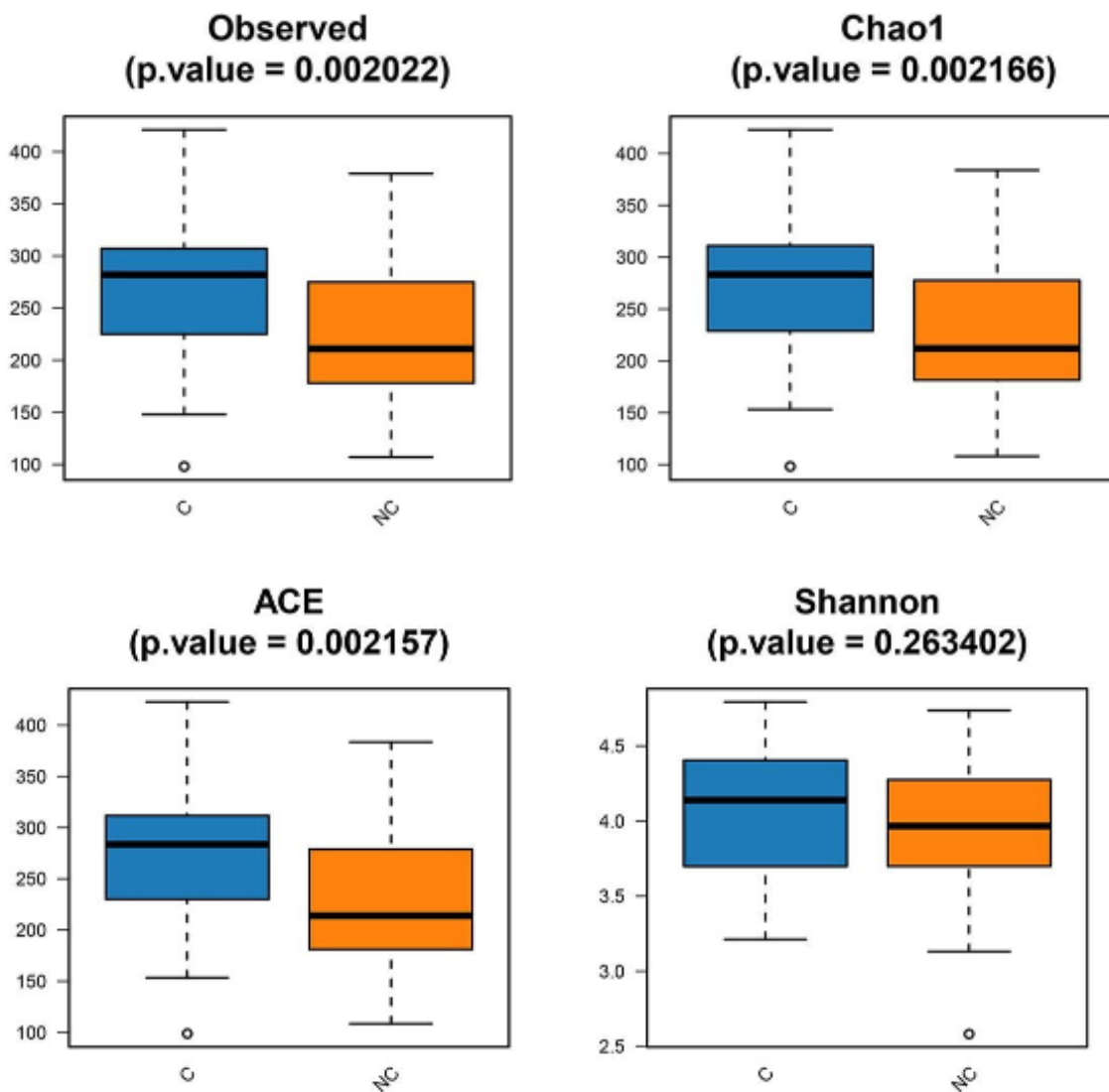
100 µg/mL) e *Escherichia coli* (CIM de 150 µg/mL), enquanto a sertralina é mais potente (CIM de 50 µg/mL para *Staphylococcus aureus*) (Macedo et al. 2017). Estes efeitos são atribuídos à estrutura catiónica anfifílica dos ISRS, que perturba as membranas bacterianas e inibe bombas de efluxo bacterianas, como a NorA em *S. aureus*, aumentando a suscetibilidade bacteriana a compostos antimicrobianos. Os TCA, como a amitriptilina, exercem efeitos antimicrobianos através da inibição de enzimas bacterianas, como a topo isomerase, interrompendo a replicação bacteriana (McGovern et al. 2019). Estas propriedades levam a uma redução de géneros benéficos, como *Bifidobacterium* (-25%,  $p < 0,05$ ), e a um aumento de bactérias pró-inflamatórias, como as *Enterobacteriaceae* (de 5% para 10%,  $p < 0,05$ ). McGovern et al. (2019) também confirmam que a amitriptilina inibe *Clostridium perfringens* (CIM de 120 µg/mL) e *Enterococcus faecalis* (CIM de 100 µg/mL), com concentrações intestinais humanas (50-200 µg/mL) suficientes para induzir disbiose.

Em humanos, Tang et al., 2024 estudaram os efeitos dos ISRS (fluoxetina 20-40 mg/dia, durante 8 semanas). Eles relataram uma redução na riqueza microbiana (índice de Simpson diminuído em 12%,  $p < 0,01$ ) e uma diminuição de *Faecalibacterium* (de 10% para 5%,  $p < 0,01$ ), uma bactéria produtora de butirato. Esta disbiose está associada a uma alteração das vias metabólicas microbianas, nomeadamente a biossíntese da quinurenina (-20%,  $p < 0,05$ ), um metabolito do triptofano implicado na regulação da inflamação cerebral.

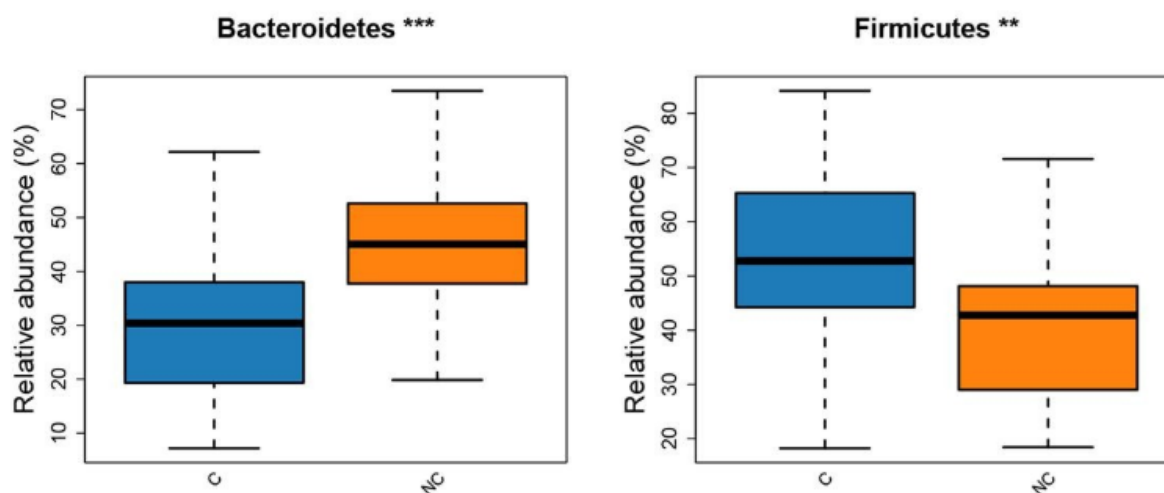
Os antipsicóticos, utilizados no tratamento da esquizofrenia, perturbações bipolares e psicoses, dividem-se em típicos (por exemplo, haloperidol) e atípicos (por exemplo, olanzapina, risperidona, quetiapina). Os típicos bloqueiam principalmente os recetores dopaminérgicos D2, enquanto os atípicos modulam os recetores D2 e serotoninérgicos (5-HT2A, 5-HT2C), com efeitos adicionais nos recetores histaminérgicos H1 e muscarínicos. Estes últimos contribuem para efeitos secundários como aumento de peso e hipomotilidade intestinal, que influenciam o microbioma intestinal.

Metabolizados pelo fígado (CYP2D6, CYP3A4), os antipsicóticos atingem concentrações elevadas no intestino (50-200 µg/mL para a olanzapina, 20-100 µg/mL para a risperidona), permitindo interações diretas com as bactérias intestinais através de efeitos antimicrobianos ou da modificação do microambiente luminal (Skonieczna-Żydecka et al., 2019). A hipomotilidade intestinal, decorrente dos efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos, aumenta o tempo de trânsito intestinal, favorecendo a disbiose (Yang et al. 2021).

Xu et al., 2022 observaram, em pacientes esquizofrênicos com obstipação induzida por antipsicóticos, um aumento da diversidade alfa (índices Chao1, ACE e Shannon que medem a riqueza de espécies bacterianas) (Figura 11) e uma disbiose caracterizada por um aumento dos *Bacillota* ( $53,07\% \pm 16,83$  vs  $41,69\% \pm 13,21$ ,  $q = 0,016$ ) e uma diminuição dos *Bacteroidota* ( $29,81\% \pm 13,48$  vs  $44,63\% \pm 12,74$ ,  $q = 0,012$ ) (Figura 12). Estas alterações foram associadas à hipomotilidade intestinal, confirmada por teste de trânsito colónico com esferas radiopacas.



**Figura 11:** Diferentes índices de diversidade alfa (C= Obstipados, NC= Não obstipados) (Tirada de Xu et al. 2022).



**Figura 12:** Abundância relativa de Bacteroidota e Bacillota em indivíduos com obstipação induzida por antipsicóticos (taxas com diferenças significativas ao nível do filo. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ). (Tirada de Xu et al. (2022).

Flowers et al., 2017 relataram, em pacientes bipolares tratados com risperidona (1-4 mg/dia), um aumento de *Clostridium* e uma diminuição de *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria chave para a saúde metabólica. Dias et al. (2024) numa revisão sistemática, confirmaram que os antipsicóticos atípicos reduzem a riqueza microbiana e aumentam as *Proteobactérias*, um filo pro-inflamatório.

Skonieczna-Żydecka et al., 2019 demonstraram que a olanzapina inibe o crescimento de *Bifidobacterium longum* (MIC 200  $\mu\text{g/mL}$ ) e *Lactobacillus rhamnosus* (MIC 250  $\mu\text{g/mL}$ ) in vitro, sugerindo efeitos antimicrobianos diretos. Além disso, a olanzapina reduz os níveis de *Prevotella*, impactando a produção de metabólitos neuroativos como a quinurenina. Estas alterações diminuem a biossíntese de AGCC e triptofano, afetando a sinalização neuronal e a inflamação cerebral via o eixo intestino-cérebro, que conecta o microbioma e a microbiota ao sistema nervoso central através de vias metabólicas e neurais (Skonieczna-Żydecka et al., 2019). Dinan et al. (2018) destacam que estas alterações são agravadas em pacientes com esquizofrenia sob tratamento crónico (6-12 meses), reforçando a importância do microbioma e a microbiota na modulação dos efeitos psiquiátricos.

## Capítulo 5: Abordagens terapêuticas para restaurar um microbioma intestinal saudável

### 5.1 Probióticos e Prebióticos na Restauração do Microbioma Intestinal: Estratégias Terapêuticas em Cenários de Disbiose Induzida por Substâncias Psicoativas

Os probióticos e prebióticos emergem como ferramentas terapêuticas fundamentais para a restauração do microbioma intestinal, especialmente em cenários de disbiose induzida por substâncias psicoativas, que podem alterar o equilíbrio microbiano e comprometer a saúde intestinal. Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, promovendo o equilíbrio da microbiota e microbioma intestinal (Marta and Saad 2006). Já os prebióticos, carboidratos não digeríveis como inulina e fruto-oligossacarídeos (FOS), estimulam seletivamente a proliferação de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, no cólon, inibindo patógenos e garantindo benefícios adicionais à saúde (Koropatkin et al., 2012).

Os probióticos exercem efeitos benéficos por meio de múltiplos mecanismos. Primeiro, promovem a exclusão competitiva, competindo por sítios de adesão na mucosa intestinal e nutrientes, além de produzirem compostos antimicrobianos, como bacteriocinas, que inibem a proliferação de patógenos (Marta et al. 2006). Segundo, modulam o metabolismo microbiano, aumentando a atividade de enzimas como a  $\beta$ -D-galactosidase, que auxilia na digestão da lactose em indivíduos intolerantes, e reduzindo enzimas fecais pró-carcinogênicas, como a  $\beta$ -glicuronidase (Saad, 2010). Terceiro, estimulam a imunidade do hospedeiro, ativando macrófagos, aumentando a produção de citocinas e reforçando a barreira intestinal, o que é particularmente relevante em condições inflamatórias, como alergias e doenças intestinais (Souza et al., 2010). Estudos clínicos demonstraram que cepas específicas, como *Lactobacillus rhamnosus*, reduzem a inflamação e a incidência de eczema atópico em crianças, evidenciando seu potencial imunomodulador (Souza et al., 2010).

No contexto de substâncias psicoativas, que podem induzir disbiose semelhante à causada por antibióticos, os probióticos, como *Bifidobacterium longum*, mostraram-se eficazes na

recomposição da diversidade microbiana, estabilizando a microbiota após perturbações (Zmora et al., 2019). A adesão de probióticos aos enterócitos também desencadeia reações em cascata que estimulam a síntese de citocinas anti-inflamatórias, reforçando a resistência contra patógenos e promovendo a saúde intestinal (Marta et al. 2006).

Os prebióticos, como inulina e FOS, são fermentados por bactérias benéficas no cólon, resultando na produção de AGCC, como acetato, propionato e butirato, que desempenham papéis cruciais na saúde intestinal (Koropatkin, Cameron, and Martens 2012). O butirato, em particular, é uma fonte de energia preferencial para colonócitos, reduzindo a inflamação e inibindo o crescimento de tumores colônicos (Koropatkin et al., 2012). Além disso, os prebióticos aumentam a biomassa microbiana, promovendo maior frequência de evacuações e aliviando a obstipação, um efeito relevante para pacientes com disbiose induzida por medicamentos (Marta et al. 2006). Tap et al. (2015) demonstraram que o aumento do aporte de fibras prebióticas, como inulina, melhora a riqueza e a estabilidade do microbioma, reduzindo os efeitos da disbiose em adultos saudável.

A fermentação seletiva de prebióticos por *Bifidobacterium* resulta em um ambiente colônico com pH reduzido, que inibe o crescimento de bactérias patogênicas e estimula a proliferação de células epiteliais (Marta et al. 2006). Estudos experimentais indicaram que a inulina e a oligofrutose aumentam a biodisponibilidade de cálcio, possivelmente por reduzir o pH intestinal e facilitar a difusão passiva de minerais, o que pode contribuir para a saúde óssea em pacientes com disbiose crônica (Marta et al. 2006).

A combinação de probióticos e prebióticos, conhecida como simbióticos, potencializa os efeitos benéficos de ambos. A interação *in vivo* entre probióticos e prebióticos favorece a adaptação do microrganismo ao substrato prebiótico, conferindo vantagem competitiva às cepas probióticas no trato gastrointestinal (Marta et al. 2006). Essa abordagem é particularmente promissora em condições de disbiose severa, como as induzidas por substâncias psicoativas, onde a restauração da microbiota requer intervenções sinérgicas. (Souza et al. 2010) destacaram que os simbióticos amplificam a modulação imunológica, reduzindo a inflamação sistêmica em pacientes alérgicos.

Apesar dos benefícios, a eficácia dos probióticos e prebióticos varia entre indivíduos devido à composição única da microbiota de cada pessoa (Zmora et al., 2019). Cepas específicas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, requerem doses diárias de  $10^6$  a  $10^7$  UFC/g

para efeitos fisiológicos significativos, enquanto doses de 4 a 5 g de inulina ou FOS são suficientes para estimular *Bifidobacterium* (Marta et al. 2006). Além disso, doses excessivas de prebióticos podem causar desconforto gastrointestinal, como flatulência, embora sejam geralmente bem toleradas em doses terapêuticas (Marta et al. 2006). Zmora et al. (2019) enfatizam a necessidade de abordagens personalizadas, considerando que substâncias psicoativas podem alterar a resposta do microbioma a essas intervenções.

Em conclusão, probióticos e prebióticos oferecem estratégias promissoras para restaurar o microbioma intestinal perturbado por substâncias psicoativas. A exclusão competitiva, a modulação metabólica e a estimulação imunológica dos probióticos, aliadas à produção de AGCC e ao estímulo de bactérias benéficas pelos prebióticos, formam uma base sólida para intervenções terapêuticas. Estudos futuros devem focar em estratégias personalizadas e na otimização de simbióticos para maximizar os benefícios em contextos clínicos específicos.

## 5.2 Importância da dieta e do estilo de vida na restauração do microbioma intestinal

A dieta e o estilo de vida desempenham papéis centrais na modulação da composição e funcionalidade do microbioma intestinal, sendo estratégias essenciais para a restauração de um equilíbrio microbiano comprometido, como ocorre em casos de disbiose induzida por substâncias psicoativas. Uma alimentação rica em fibras, nutrientes diversificados e compostos bioativos, aliada a hábitos de vida saudáveis, pode promover a diversidade microbiana, estimular o crescimento de bactérias benéficas e mitigar os efeitos negativos de perturbações no microbioma.

Dietas ricas em fibras, como as baseadas em vegetais, frutas, legumes e grãos integrais, são fundamentais para a saúde intestinal. As fibras alimentares, especialmente as fermentáveis, servem como substrato para bactérias colônicas, resultando na produção de AGCC, como butirato, que nutrem os colonócitos, reduzem a inflamação e fortalecem a barreira intestinal (Bourassa et al. 2016). Estudos indicam que dietas com alto teor de fibras, como a dieta mediterrânea, aumentam a abundância de gêneros bacterianos benéficos, como *Prevotella* e *Bifidobacterium*, enquanto reduzem a presença de bactérias pró-inflamatórias, como *Clostridium* (De Filippis et al., 2016). Em contrapartida, dietas ocidentais, ricas em gorduras

saturadas e açúcares refinados, estão associadas à diminuição da diversidade microbiana e ao aumento de bactérias patogênicas, exacerbando a disbiose (Sonnenburg & Sonnenburg, 2019).

A inclusão de alimentos fermentados, como iogurte, kefir e chucrute, também contribui para a restauração do microbioma. Esses alimentos contêm microrganismos vivos que podem colonizar temporariamente o intestino, promovendo a exclusão competitiva de patógenos e modulando a resposta imune (Barko et al. 2017). Além disso, os compostos bioativos presentes em alimentos como polifenóis (encontrados em frutas vermelhas, cacau e chá verde) são metabolizados por bactérias intestinais, gerando metabólitos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que protegem contra danos induzidos por substâncias psicoativas (Cardona et al. 2013).

O estilo de vida, incluindo a prática regular de exercícios físicos, a gestão do stress e a qualidade do sono, também influencia significativamente o microbioma e a microbiota. A atividade física moderada está associada ao aumento da diversidade microbiana e à maior produção de AGCC, o que pode contrabalançar os efeitos negativos de substâncias psicoativas no intestino (Allen et al. 2018). Por outro lado, o stress crônico e a privação de sono podem alterar a composição microbiana, aumentando a permeabilidade intestinal e promovendo inflamação sistêmica (Thaiss et al. 2016). Técnicas de redução de stress, como meditação e ioga, demonstraram efeitos positivos na estabilização do microbioma, possivelmente por meio da regulação do eixo intestino-cérebro.

No contexto de substâncias psicoativas, que frequentemente induzem disbiose por alterar o metabolismo microbiano e a barreira intestinal, a adoção de uma dieta equilibrada e um estilo de vida saudável pode acelerar a recuperação da microbiota. Estudos sugerem que intervenções dietéticas personalizadas, baseadas na composição inicial do microbioma do indivíduo, podem otimizar os resultados terapêuticos (Zmora, Suez, and Elinav 2018). Por exemplo, a suplementação com fibras específicas, como pectina ou inulina, pode ser ajustada para maximizar a produção de AGCC em pacientes com disbiose severa (Tap et al. 2015).

Apesar dos benefícios, a implementação de mudanças na dieta e no estilo de vida enfrenta desafios, como a adesão do paciente e a variabilidade interindividual na resposta microbiana. Fatores como genética, idade e histórico de exposição a medicamentos influenciam a eficácia dessas intervenções (Sonnenburg and Sonnenburg 2019). Portanto, é crucial que as

recomendações sejam adaptadas ao perfil de cada indivíduo, com acompanhamento profissional para garantir a sustentabilidade das mudanças.

Em resumo, a dieta e o estilo de vida são pilares fundamentais para a restauração e manutenção de um microbioma intestinal saudável. Uma alimentação rica em fibras, alimentos fermentados e compostos bioativos, combinada com exercícios físicos, sono adequado e manejo do stress, oferece uma abordagem holística para mitigar a disbiose induzida por substâncias psicoativas. Estratégias personalizadas, baseadas em evidências científicas, são essenciais para maximizar os benefícios e promover a saúde intestinal a longo prazo.

### 5.3 Outras abordagens terapêuticas

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma abordagem terapêutica inovadora que visa restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal por meio da transferência de microbiota saudável de um doador para o trato gastrointestinal do receptor. Essa técnica tem se destacado como uma ferramenta eficaz para tratar condições associadas à disbiose, como infecções recorrentes por *Clostridioides difficile*, e está sendo explorada em distúrbios relacionados às perturbações do microbioma induzidas por substâncias psicoativas, que podem comprometer a diversidade microbiana e a saúde intestinal.

O TMF atua por meio de múltiplos mecanismos. Primeiramente, a introdução de uma microbiota diversa promove a exclusão competitiva, limitando o crescimento de patógenos ao competir por nutrientes e sítios de adesão na mucosa intestinal (Kelly & Tebas, 2018). Além disso, a microbiota doada modula o metabolismo intestinal, aumentando a produção de AGCC, como o butirato, que fortalece a barreira intestinal e reduz a inflamação (Qi et al., 2018). Estudos clínicos demonstraram que o TMF é altamente eficaz para infecções por *C. difficile*, com taxas de cura superiores a 90% em casos recorrentes, destacando seu potencial para restaurar a diversidade microbiana em cenários de disbiose severa (Kelly & Tebas, 2018; Vilela et al., 2022).

No contexto de substâncias psicoativas, que frequentemente induzem disbiose semelhante à causada por antibióticos ou tratamentos imunossupressores, o TMF tem mostrado resultados promissores. Por exemplo, em pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) intestinal, uma condição inflamatória associada à disbiose, o TMF restaurou a diversidade microbiana, reduziu a inflamação e melhorou os desfechos clínicos (Qi et al. 2018).

Da mesma forma, ensaios clínicos em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) demonstraram que o TMF, administrado em doses de 30 g ou 60 g, melhorou sintomas como dor abdominal e qualidade de vida, reduzindo o índice de disbiose por até três anos (El-Salhy et al. 2022). Esses achados sugerem que o TMF pode ser uma estratégia viável para mitigar os efeitos de substâncias psicoativas no microbioma.

Inovações recentes no TMF têm ampliado sua acessibilidade e segurança. Tradicionalmente administrado por colonoscopia ou enema, o TMF agora pode ser entregue por cápsulas orais, uma abordagem menos invasiva que mantém eficácia comparável (Grinspan et al., 2024). A criação de bancos de fezes, como os descritos por Vilela et al. (2022), permite a padronização da microbiota doada, com amostras armazenadas a -80°C e filtradas para garantir segurança. Esses bancos também facilitam a seleção de doadores com microbiota rica em *Bacillota*, o que potencializa os resultados terapêuticos (Transplante de fezes é opção eficaz de tratamento contra infecção intestinal grave – UFMG – (2022)). Além disso, avanços na metagenômica têm permitido a identificação de composições microbianas ideais para doadores, abrindo caminho para formulações sintéticas de microbiota, conhecidas como terapias baseadas em microbioma de próxima geração (Kelly and Tebas 2018).

Apesar de seus benefícios, o TMF enfrenta desafios, como a necessidade de protocolos rigorosos para triagem de doadores, a fim de evitar a transmissão de patógenos, e a variabilidade interindividual na resposta ao tratamento. Em condições como doenças inflamatórias intestinais (DII), o TMF requer doses de manutenção para sustentar a remissão, destacando a importância de estratégias personalizadas (Transplante de microbiota pode ser aliado no tratamento da doença inflamatória intestinal – Medscape (2024). No contexto de substâncias psicoativas, futuras pesquisas devem explorar como a composição inicial do microbioma do receptor influencia a eficácia do TMF, considerando que essas substâncias podem alterar a resposta terapêutica.

Em conclusão, o TMF representa uma abordagem revolucionária para a restauração do microbioma intestinal, com aplicações bem estabelecidas em infecções por *C. difficile* e potencial emergente em distúrbios como SII, DII e condições neuropsiquiátricas associadas à disbiose induzida por substâncias psicoativas. Inovações como cápsulas orais e bancos de fezes estão transformando o TMF em uma terapia mais acessível e segura, mas desafios relacionados à padronização e personalização permanecem. Estudos futuros devem focar na otimização de protocolos e na integração do TMF com outras abordagens terapêuticas.

## **Conclusão**

Esta tese salienta o impacto significativo das substâncias psicoativas na microbiota intestinal e as suas repercussões na saúde mental e geral. Os opiáceos, as anfetaminas e os psicofármacos induzem uma disbiose acentuada, caracterizada por uma redução da diversidade microbiana e de metabolitos como os ácidos gordos de cadeia curta, conduzindo a uma inflamação sistêmica e a uma alteração da neuroplasticidade. Estas alterações agravam as perturbações neuropsiquiátricas, como a depressão e a ansiedade, através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Por outro lado, os psicadélicos, em particular a psilocibina, oferecem perspectivas terapêuticas ao promoverem a neuroplasticidade e reduzirem a inflamação, embora seja necessária uma validação clínica. As abordagens terapêuticas, incluindo os probióticos, os prebióticos, a transferência da microbiota fecal e as modificações do estilo de vida, estão a emergir como estratégias promissoras para combater a disbiose. No entanto, a variabilidade inter-individual e as lacunas nos estudos longitudinais limitam a sua aplicação clínica. Esta revisão salienta a importância da investigação futura centrada na personalização dos tratamentos, através da metagenómica e da farmacomicrobiómica, para otimizar as intervenções. Ao integrar estas descobertas, esta tese contribui para uma melhor compreensão das complexas interações entre substâncias psicoativas, microbioma e saúde, abrindo caminho para abordagens terapêuticas inovadoras e holísticas.

*Perturbação da microbiota e do microbioma intestinal por substâncias psicoativas: estudo comparativo e implicações para a saúde*

## Referências Bibliográficas

- Ait-Belgnaoui, Afifa, Henri Durand, Christel Cartier, Gilles Chaumaz, H el ene Eutamene, Laurent Ferrier, Eric Houdeau, Jean Fioramonti, Lionel Bueno, and Vassilia Theodorou. 2012. "Prevention of Gut Leakiness by a Probiotic Treatment Leads to Attenuated HPA Response to an Acute Psychological Stress in Rats." *Psychoneuroendocrinology* 37(11):1885–95. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.024.
- Allen, Jacob M., Lucy J. Mailing, Grace M. Niemi, Rachel Moore, Marc D. Cook, Bryan A. White, Hannah D. Holscher, and Jeffrey A. Woods. 2018. "Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 50(4):747–57. doi:10.1249/MSS.0000000000001495,.
- Angoa-Pérez, Mariana, Branislava Zagorac, Andrew D. Winters, Jonathan M. Greenberg, Madison Ahmad, Kevin R. Theis, and Donald M. Kuhn. 2020. "Differential Effects of Synthetic Psychoactive Cathinones and Amphetamine Stimulants on the Gut Microbiome in Mice." *PLoS ONE* 15(1):e0227774. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0227774.
- Barko, P. C., M. A. McMichael, K. S. Swanson, and D. A. Williams. 2017. "The Gastrointestinal Microbiome: A Review." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32(1):9. doi:10.1111/JVIM.14875.
- Baslam, Abdelmounaim, Abdelfatah Aitbaba, Asmae Lamrani Hanchi, Zakaria Tazart, Rachida Aboufatima, Nabila Soraa, Mohamed Ait-El-Mokhtar, Samia Boussaa, Marouane Baslam, and Abderrahman Chait. 2023. "Modulation of Gut Microbiome in Ecstasy/MDMA-Induced Behavioral and Biochemical Impairment in Rats and Potential of Post-Treatment with Anacyclus Pyrethrum L. Aqueous Extract to Mitigate Adverse Effects." *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 9086 24(10):9086. doi:10.3390/IJMS24109086.
- Bellono, Nicholas W., James R. Bayrer, Duncan B. Leitch, Joel Castro, Chuchu Zhang, Tracey A. O'Donnell, Stuart M. Brierley, Holly A. Ingham, and David Julius. 2017. "Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors That Couple to Sensory Neural Pathways." *Cell* 170(1):185-198.e16. doi:10.1016/j.cell.2017.05.034.
- Bourassa, Megan W., Ishraq Alim, Scott J. Bultman, and Rajiv R. Ratan. 2016. "Butyrate, Neuroepigenetics and the Gut Microbiome: Can a High Fiber Diet Improve Brain Health?" *Neuroscience Letters* 625:56–63. doi:10.1016/j.neulet.2016.02.009.
- Bravo, Javier A., Paul Forsythe, Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savignac, 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. doi:10.1073/PNAS.1102999108,.
- Cardona, Fernando, Cristina Andrés-Lacueva, Sara Tulipani, Francisco J. Tinahones, and María Isabel Queipo-Ortu o. 2013. "Benefits of Polyphenols on Gut Microbiota and

Implications in Human Health.” *Journal of Nutritional Biochemistry* 24(8):1415–22. doi:10.1016/j.jnutbio.2013.05.001.

Carhart-Harris, Robin L., Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M. J. Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, James A. Rickard, Ben Forbes, Amanda Feilding, David Taylor, Steve Pilling, Valerie H. Curran, and David J. Nutt. 2016. “Psilocybin with Psychological Support for Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Feasibility Study.” *The Lancet Psychiatry* 3(7):619–27. doi:10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

Chevalier, Grégoire, Eleni Siopi, Laure Guenin-Macé, Maud Pascal, Thomas Laval, Aline Rifflet, Ivo Gomperts Boneca, Caroline Demangel, Benoit Colsch, Alain Pruvost, Emeline Chu-Van, Aurélie Messenger, François Leulier, Gabriel Lepousez, Gérard Eberl, and Pierre Marie Lledo. 2020. “Effect of Gut Microbiota on Depressive-like Behaviors in Mice Is Mediated by the Endocannabinoid System.” *Nature Communications* 2020 11:1 11(1):1–15. doi:10.1038/s41467-020-19931-2.

Clarke, Gerard, Kiran V. Sandhu, Brendan T. Griffin, Timothy G. Dinan, John F. Cryan, and Niall P. Hyland. 2019a. “Gut Reactions: Breaking down Xenobiotic–Microbiome Interactions.” *Pharmacological Reviews* 71(2):198–224. doi:10.1124/pr.118.015768.

Clarke, Gerard, Kiran V. Sandhu, Brendan T. Griffin, Timothy G. Dinan, John F. Cryan, and Niall P. Hyland. 2019b. “Gut Reactions: Breaking down Xenobiotic–Microbiome Interactions.” *Pharmacological Reviews* 71(2):198–224. doi:10.1124/pr.118.015768.

Cryan, John F., Kenneth J. O’riordan, Caitlin S. M. Cowan, Kiran V. Sandhu, Thomaz F. S. Bastiaanssen, Marcus Boehme, Martin G. Codagnone, Sofia Cusotto, Christine Fulling, Anna V. Golubeva, Katherine E. Guzzetta, Minal Jaggar, Caitriona M. Long-Smith, Joshua M. Lyte, Jason A. Martin, Alicia Molinero-Perez, Gerard Moloney, Emanuela Morelli, Enrique Morillas, Rory O’connor, Joana S. Cruz-Pereira, Veronica L. Peterson, Kieran Rea, Nathaniel L. Ritz, Eoin Sherwin, Simon Spichak, Emily M. Teichman, Marcel van de Wouw, Ana Paula Ventura-Silva, Shauna E. Wallace-Fitzsimons, Niall Hyland, Gerard Clarke, and Timothy G. Dinan. 2019. “The Microbiota-Gut-Brain Axis.” *Physiological Reviews* 99(4):1877–2013. doi:10.1152/PHYSREV.00018.2018,.

Cusotto, Sofia, Conall R. Strain, Fiona Fouhy, Ronan G. Strain, Veronica L. Peterson, Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2019. “Differential Effects of Psychotropic Drugs on Microbiome Composition and Gastrointestinal Function.” *Psychopharmacology* 236(5):1671–85. doi:10.1007/S00213-018-5006-5,.

Davis, Alan K., Frederick S. Barrett, Darrick G. May, Mary P. Cosimano, Nathan D. Sepeda, Matthew W. Johnson, Patrick H. Finan, and Roland R. Griffiths. 2021. “Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA Psychiatry* 78(5):481–89. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.3285,.

Deehan, Edward C., Chen Yang, Maria Elisa Perez-Muñoz, Nguyen K. Nguyen, Christopher C. Cheng, Lucila Triador, Zhengxiao Zhang, Jeffrey A. Bakal, and Jens Walter. 2020. “Precision Microbiome Modulation with Discrete Dietary Fiber Structures Directs

- Short-Chain Fatty Acid Production.” *Cell Host and Microbe* 27(3):389-404.e6. doi:10.1016/j.chom.2020.01.006.
- Desbonnet, Lieve, Lillian Garrett, Gerard Clarke, John Bienenstock, and Timothy G. Dinan. 2008. “The Probiotic *Bifidobacteria Infantis*: An Assessment of Potential Antidepressant Properties in the Rat.” *Journal of Psychiatric Research* 43(2):164–74. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2008.03.009,.
- Dias, Marcela França, Yago Jean de Almeida Nogueira, Marco Aurélio Romano-Silva, and Débora Marques de Miranda. 2024. “Effects of Antipsychotics on the Gastrointestinal Microbiota: A Systematic Review.” *Psychiatry Research* 336. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2024.115914,.
- Dinan, Timothy G., and John F. Cryan. 2018. “Schizophrenia and the Microbiome: Time to Focus on the Impact of Antipsychotic Treatment on the Gut Microbiota.” *World Journal of Biological Psychiatry* 19(8):568–70. doi:10.1080/15622975.2018.1540793,.
- Dinan, Timothy G., Catherine Stanton, and John F. Cryan. 2013. “Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic.” *Biological Psychiatry* 74(10):720–26. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- Dinis-Oliveira, Ricardo Jorge. 2017. “Metabolism of Psilocybin and Psilocin: Clinical and Forensic Toxicological Relevance.” *Drug Metabolism Reviews* 49(1):84–91. doi:10.1080/03602532.2016.1278228,.
- El-Salhy, Magdy, Renate Winkel, Christina Casen, Trygve Hausken, Odd Helge Gilja, and Jan Gunnar Hatlebakk. 2022. “Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation.” *Gastroenterology* 163(4):982-994.e14. doi:10.1053/j.gastro.2022.06.020.
- Flowers, Stephanie A., Simon J. Evans, Kristen M. Ward, Melvin G. McInnis, and Vicki L. Ellingrod. 2017. “Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort.” *Pharmacotherapy* 37(3):261–67. doi:10.1002/PHAR.1890,.
- Foster, Jane A., Linda Rinaman, and John F. Cryan. 2017. “Stress & the Gut-Brain Axis: Regulation by the Microbiome.” *Neurobiology of Stress* 7:124–36. doi:10.1016/j.ynstr.2017.03.001.
- Galvão-Coelho, Nicole Leite, Ana Cecília de Menezes Galvão, Raíssa Nóbrega de Almeida, Fernanda Palhano-Fontes, Isaac Campos Braga, Bruno Lobão Soares, João Paulo Maia-de-Oliveira, Daniel Perkins, Jerome Sarris, and Draulio Barros de Araujo. 2020. “Changes in Inflammatory Biomarkers Are Related to the Antidepressant Effects of Ayahuasca.” *Journal of Psychopharmacology* 34(10):1125–33. doi:10.1177/0269881120936486,.
- Harach, T., N. Marungruang, N. Duthilleul, V. Cheatham, K. D. Mc Coy, G. Frisoni, J. J. Neher, F. Fåk, M. Jucker, T. Lasser, and T. Bolmont. 2017. “Reduction of Abeta Amyloid Pathology in APPPS1 Transgenic Mice in the Absence of Gut Microbiota.” *Scientific Reports* 7. doi:10.1038/SREP41802,.
- Hooper, Lora V. 2004. “Bacterial Contributions to Mammalian Gut Development.” *Trends in Microbiology* 12(3):129–34. doi:10.1016/J.TIM.2004.01.001.

Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation - PubMed. n.d. Retrieved July 28, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9010622/>.

Huttenhower, Curtis, Dirk Gevers, Rob Knight, Sahar Abubucker, Jonathan H. Badger, Asif T. Chinwalla, Heather H. Creasy, Ashlee M. Earl, Michael G. Fitzgerald, Robert S. Fulton, Michelle G. Giglio, Kymberlie Hallsworth-Pepin, Elizabeth A. Lobos, Ramana Madupu, Vincent Magrini, John C. Martin, Makedonka Mitreva, Donna M. Muzny, Erica J. Sodergren, James Versalovic, Aye M. Wollam, Kim C. Worley, Jennifer R. Wortman, Sarah K. Young, Qiandong Zeng, Bruce W. Birren, Richard A. Gibbs, Sarah K. Highlander, Barbara A. Methé, Karen E. Nelson, Joseph F. Petrosino, George M. Weinstock, Richard K. Wilson, and Owen White. 2012. "Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome." *Nature* 486(7402):207–14. doi:10.1038/NATURE11234,.

Jalodia, Richa, Yaa Fosuah Abu, Mark Ryan Oppenheimer, Bridget Herlihy, Jingjing Meng, Irina Chupikova, Junyi Tao, Nillu Ghosh, Rajib Kumar Dutta, Udhghatri Kolli, Yan Yan, Eridania Valdes, Madhulika Sharma, Umakant Sharma, Shamsudheen Moidunny, and Sabita Roy. 2022. "Opioid Use, Gut Dysbiosis, Inflammation, and the Nervous System." *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 17(1–2):76–93. doi:10.1007/S11481-021-10046-Z,.

Jiang, Haiyin, Zongxin Ling, Yonghua Zhang, Hongjin Mao, Zhanping Ma, Yan Yin, Weihong Wang, Wenxin Tang, Zhonglin Tan, Jianfei Shi, Lanjuan Li, and Bing Ruan. 2015. "Altered Fecal Microbiota Composition in Patients with Major Depressive Disorder." *Brain, Behavior, and Immunity* 48:186–94. doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016.

Kattel, Anna, Valter Aro, Petri Jaan Lahtvee, Jekaterina Kazantseva, Arvi Jöers, Ranno Nahku, and Isma Belouah. 2024. "Exploring the Resilience and Stability of a Defined Human Gut Microbiota Consortium: An Isothermal Microcalorimetric Study." *MicrobiologyOpen* 13(4). doi:10.1002/MBO3.1430,.

Kelly, Brendan J., and Pablo Tebas. 2018. "Clinical Practice and Infrastructure Review of Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium Difficile Infection." *Chest* 153(1):266–77. doi:10.1016/j.chest.2017.09.002.

Kelly, John R., Yuliya Borre, Ciaran O’ Brien, Elaine Patterson, Sahar El Aidy, Jennifer Deane, Paul J. Kennedy, Sasja Beers, Karen Scott, Gerard Moloney, Alan E. Hoban, Lucinda Scott, Patrick Fitzgerald, Paul Ross, Catherine Stanton, Gerard Clarke, John F. Cryan, and Timothy G. Dinan. 2016. "Transferring the Blues: Depression-Associated Gut Microbiota Induces Neurobehavioural Changes in the Rat." *Journal of Psychiatric Research* 82:109–18. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.07.019,.

Kelly, John R., Gerard Clarke, Andrew Harkin, Sinead C. Corr, Stephen Galvin, Vishnu Pradeep, John F. Cryan, Veronica O’Keane, and Timothy G. Dinan. 2022. "Seeking the Psilocybiome: Psychedelics Meet the Microbiota-Gut-Brain Axis." *International Journal of Clinical and Health Psychology : IJCHP* 23(2):100349. doi:10.1016/J.IJCHP.2022.100349.

- Koropatkin, Nicole M., Elizabeth A. Cameron, and Eric C. Martens. 2012. "How Glycan Metabolism Shapes the Human Gut Microbiota." *Nature Reviews. Microbiology* 10(5):323. doi:10.1038/NRMICRO2746.
- Krasnova, Irina N., Zuzana Justinova, and Jean Lud Cadet. 2016. "Methamphetamine Addiction: Involvement of CREB and Neuroinflammatory Signaling Pathways." *Psychopharmacology* 233(10):1945–62. doi:10.1007/S00213-016-4235-8,.
- Kuypers, Kim P. C., Livia Ng, David Erritzoe, Gitte M. Knudsen, Charles D. Nichols, David E. Nichols, Luca Pani, Anaïs Soula, and David Nutt. 2019. "Microdosing Psychedelics: More Questions than Answers? An Overview and Suggestions for Future Research." *Journal of Psychopharmacology* 33(9):1039–57. doi:10.1177/0269881119857204,.
- Landman, C., and E. Quévrain. 2016. "Le Microbiote Intestinal : Description, Rôle et Implication Physiopathologique." *La Revue de Médecine Interne* 37(6):418–23. doi:10.1016/J.REVMED.2015.12.012.
- Lordan, Cathy, Dinesh Thapa, R. Paul Ross, and Paul D. Cotter. 2019. "Potential for Enriching Next-Generation Health-Promoting Gut Bacteria through Prebiotics and Other Dietary Components." *Gut Microbes* 11(1):1. doi:10.1080/19490976.2019.1613124.
- Lukić, Iva, Dmitriy Getselter, Oren Ziv, Oded Oron, Eli Reuveni, Omry Koren, and Evan Elliott. 2019. "Antidepressants Affect Gut Microbiota and *Ruminococcus Flavefaciens* Is Able to Abolish Their Effects on Depressive-like Behavior." *Translational Psychiatry* 2019 9:1 9(1):1–16. doi:10.1038/s41398-019-0466-x.
- Ly, Calvin, Alexandra C. Greb, Lindsay P. Cameron, Jonathan M. Wong, Eden V. Barragan, Paige C. Wilson, Kyle F. Burbach, Sina Soltanzadeh Zarandi, Alexander Sood, Michael R. Paddy, Whitney C. Duim, Megan Y. Dennis, A. Kimberley McAllister, Cassandra M. Ori-McKenney, John A. Gray, and David E. Olson. 2018. "Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity." *Cell Reports* 23(11):3170–82. doi:10.1016/j.celrep.2018.05.022.
- Lynch, Susan V., and Oluf Pedersen. 2016. "The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease." *New England Journal of Medicine* 375(24):2369–79. doi:10.1056/NEJMRA1600266,.
- Macedo, Danielle, Adriano José Maia Chaves Filho, Caren Nádia Soares de Sousa, João Quevedo, Tatiana Barichello, Hélio Vitoriano Nobre Júnior, and David Freitas de Lucena. 2017. "Antidepressants, Antimicrobials or Both? Gut Microbiota Dysbiosis in Depression and Possible Implications of the Antimicrobial Effects of Antidepressant Drugs for Antidepressant Effectiveness." *Journal of Affective Disorders* 208:22–32. doi:10.1016/j.jad.2016.09.012.
- Mancabelli, Leonardo, Christian Milani, Rosita De Biase, Fabiana Bocchio, Federico Fontana, Gabriele Andrea Lugli, Giulia Alessandri, Chiara Tarracchini, Alice Viappiani, Flora De Conto, Antonio Nounne, Andrea Ticinesi, Ovidio Bussolati, Tiziana Meschi, Rossana Cecchi, Francesca Turrone, and Marco Ventura. 2024. "Taxonomic and Metabolic Development of the Human Gut Microbiome across Life Stages: A Worldwide Metagenomic Investigation." *MSystems* 9(4):e01294-23. doi:10.1128/MSYSTEMS.01294-23.

- Manevski, Nenad, Mika Kurkela, Camilla Höglund, Timo Mauriala, Michael H. Court, Jari Yli-Kauhaluoma, and Moshe Finel. 2010. "Glucuronidation of Psilocin and 4-Hydroxyindole by the Human UDP-Glucuronosyltransferases." *Drug Metabolism and Disposition* 38(3):386–95. doi:10.1124/dmd.109.031138.
- Marta, Susana, Isay Saad, and S. M. I. Saad. 2006. "Probióticos e Prebióticos: O Estado Da Arte." *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 42(1).
- McGovern, Abigail S., Adam S. Hamlin, and Gal Winter. 2019. "A Review of the Antimicrobial Side of Antidepressants and Its Putative Implications on the Gut Microbiome." *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 53(12):1151–66. doi:10.1177/0004867419877954,.
- Nichols, David E. 2020. "Psilocybin: From Ancient Magic to Modern Medicine." *Journal of Antibiotics* 73(10):679–86. doi:10.1038/S41429-020-0311-8,.
- Ning, Tingting, Xiaokang Gong, Lingling Xie, and Baomiao Ma. 2017. "Gut Microbiota Analysis in Rats with Methamphetamine-Induced Conditioned Place Preference." *Frontiers in Microbiology* 8(AUG). doi:10.3389/FMICB.2017.01620,.
- Palhano-Fontes, Fernanda, Katia C. Andrade, Luis F. Tofoli, Antonio C. Santos Jose, Alexandre S. Crippa, Jaime E. C. Hallak, Sidarta Ribeiro, and Draulio B. De Araujo. 2015. "The Psychedelic State Induced by Ayahuasca Modulates the Activity and Connectivity of the Default Mode Network." *PLoS ONE* 10(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0118143,.
- Passie, Torsten, John H. Halpern, Dirk O. Stichtenoth, Hinderk M. Emrich, and Annelie Hintzen. 2008. "The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review." *CNS Neuroscience and Therapeutics* 14(4):295–314. doi:10.1111/J.1755-5949.2008.00059.X,.
- Qi, Xiaofei, Xuwei Li, Ye Zhao, Xiaojin Wu, Feng Chen, Xiao Ma, Faming Zhang, and Depei Wu. 2018. "Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease with Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study." *Frontiers in Immunology* 9(SEP). doi:10.3389/FIMMU.2018.02195,.
- Qu, Shiyang, Zijin Yu, Yaxuan Zhou, Shiyi Wang, Minqi Jia, Ti Chen, and Xiaojie Zhang. 2024. "Gut Microbiota Modulates Neurotransmitter and Gut-Brain Signaling." *Microbiological Research* 287. doi:10.1016/j.micres.2024.127858.
- Quigley, Eamonn M. M. 2017. "Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17(12). doi:10.1007/S11910-017-0802-6,.
- Roque Bravo, Rita, Ana Carolina Faria, Andreia Machado Brito-Da-costa, Helena Carmo, Přemysl Mladěnka, Diana Dias da Silva, and Fernando Remião. 2022. "Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects Including Abuse Pattern." *Toxins* 14(4):278. doi:10.3390/TOXINS14040278.

- Sampson, Timothy R., Justine W. Debelius, Taren Thron, Stefan Janssen, Gauri G. Shastri, Zehra Esra Ilhan, Collin Challis, Catherine E. Schretter, Sandra Rocha, Viviana Gradinaru, Marie Françoise Chesselet, Ali Keshavarzian, Kathleen M. Shannon, Rosa Krajmalnik-Brown, Pernilla Wittung-Stafshede, Rob Knight, and Sarkis K. Mazmanian. 2016. "Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease." *Cell* 167(6):1469-1480.e12. doi:10.1016/J.CELL.2016.11.018,.
- Sarkar, Amar, Soili M. Lehto, Siobhán Harty, Timothy G. Dinan, John F. Cryan, and Philip W. J. Burnet. 2016. "Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals." *Trends in Neurosciences* 39(11):763–81. doi:10.1016/j.tins.2016.09.002.
- Scorza, Cecilia, Claudia Piccini, Marcela Martínez Busi, Juan Andrés Abin Carriquiry, and Pablo Zunino. 2019. "Alterations in the Gut Microbiota of Rats Chronically Exposed to Volatilized Cocaine and Its Active Adulterants Caffeine and Phenacetin." *Neurotoxicity Research* 35(1):111–21. doi:10.1007/S12640-018-9936-9,.
- Skonieczna-Żydecka, Karolina, Igor Łoniewski, Agata Misera, Ewa Stachowska, Dominika Maciejewska, Wojciech Marlicz, and Britta Galling. 2019. "Second-Generation Antipsychotics and Metabolism Alterations: A Systematic Review of the Role of the Gut Microbiome." *Psychopharmacology* 236(5):1491–1512. doi:10.1007/S00213-018-5102-6,.
- Sonnenburg, Justin L., and Erica D. Sonnenburg. 2019. "Vulnerability of the Industrialized Microbiota." *Science* 366(6464). doi:10.1126/SCIENCE.AAW9255,.
- Souza, Fabíola Suano, Renata Rodrigues Cocco, Roseli Oselka, S. Sarni, Márcia Carvalho Mallozi, and Dirceu Solé. n.d. "Prebióticos, Probióticos e Simbióticos Na Prevenção e Tratamento Das Doenças Alérgicas Prebiotics, Probiotics and Symbiotics on Prevention and Treatment of Allergic Diseases."
- Stilling, Roman M., Marcel van de Wouw, Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2016. "The Neuropharmacology of Butyrate: The Bread and Butter of the Microbiota-Gut-Brain Axis?" *Neurochemistry International* 99:110–32. doi:10.1016/j.neuint.2016.06.011.
- Sudo, Nobuyuki, Yoichi Chida, Yuji Aiba, Junko Sonoda, Naomi Oyama, Xiao Nian Yu, Chiharu Kubo, and Yasuhiro Koga. 2004. "Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System for Stress Response in Mice." *Journal of Physiology* 558(1):263–75. doi:10.1113/JPHYSIOL.2004.063388,.
- Tang, Ee Kit, Ke Yan Loo, Angel Yun Kuan Thye, Jodi Law Woan Fei, Loh Teng Hern Tan, Malarvili Selvaraja, Sivakumar Thurai Rajasingam, Learn Han Lee, and Vengadesh Letchumanan. 2024. "The Impact of Antidepressants on Gut Microbiome and Depression Management." *Progress In Microbes & Molecular Biology* 7(1). doi:10.36877/PMMB.A0000446.
- Tap, Julien, Jean Pierre Furet, Martine Bensaada, Catherine Philippe, Hubert Roth, Sylvie Rabot, Omar Lakhdari, Vincent Lombard, Bernard Henrissat, Gérard Corthier, Eric Fontaine, Joël Doré, and Marion Leclerc. 2015. "Gut Microbiota Richness Promotes Its Stability upon Increased Dietary Fibre Intake in Healthy Adults." *Environmental Microbiology* 17(12):4954–64. doi:10.1111/1462-2920.13006/SUPPINFO.

- Thaiss, Christoph A., Shlomik Itav, Daphna Rothschild, Mariska T. Meijer, Maayan Levy, Claudia Moresi, Lenka Dohnalová, Sofia Braverman, Shachar Rozin, Sergey Malitsky, Mally Dori-Bachash, Yael Kuperman, Inbal Biton, Arie Gertler, Alon Harmelin, Hagit Shapiro, Zamir Halpern, Asaph Aharoni, Eran Segal, and Eran Elinav. 2016. "Persistent Microbiome Alterations Modulate the Rate of Post-Dieting Weight Regain." *Nature* 540(7634):544–51. doi:10.1038/NATURE20796,.
- Transplante de microbiota pode ser aliado no tratamento da DII. n.d. Retrieved June 24, 2025. <https://portugues.medscape.com/verartigo/6511045>.
- UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais - Transplante de fezes é opção eficaz de tratamento contra infecção intestinal grave. n.d. Retrieved June 24, 2025. <https://ufmg.br/comunicacao/noticias/transplante-de-fezes-e-opcao-eficaz-de-tratamento-contrainfeccao-intestinal-grave>.
- Valles-Colomer, Mireia, Gwen Falony, Youssef Darzi, Ettje F. Tigchelaar, Jun Wang, Raul Y. Tito, Carmen Schiweck, Alexander Kurilshikov, Marie Joossens, Cisca Wijmenga, Stephan Claes, Lukas Van Oudenhove, Alexandra Zhernakova, Sara Vieira-Silva, and Jeroen Raes. 2019. "The Neuroactive Potential of the Human Gut Microbiota in Quality of Life and Depression." *Nature Microbiology* 4(4):623–32. doi:10.1038/S41564-018-0337-X,.
- Van Hul, Matthias, Patrice D. Cani, Camille Petifils, Willem M. De Vos, Herbert Tilg, and Emad M. El Omar. 2024. "What Defines a Healthy Gut Microbiome?" *Gut* 73(11):1893–1908. doi:10.1136/GUTJNL-2024-333378.
- Van Kessel, Sebastiaan P., Alexandra K. Frye, Ahmed O. El-Gendy, Maria Castejon, Ali Keshavarzian, Gertjan van Dijk, and Sahar El Aidy. 2019. "Gut Bacterial Tyrosine Decarboxylases Restrict Levels of Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease." *Nature Communications* 10(1). doi:10.1038/S41467-019-08294-Y,.
- Vogt, Nicholas M., Robert L. Kerby, Kimberly A. Dill-McFarland, Sandra J. Harding, Andrew P. Merluzzi, Sterling C. Johnson, Cynthia M. Carlsson, Sanjay Asthana, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Barbara B. Bendlin, and Federico E. Rey. 2017. "Gut Microbiome Alterations in Alzheimer's Disease." *Scientific Reports* 7(1). doi:10.1038/S41598-017-13601-Y,.
- Volpe, Gretchen E., Honorine Ward, Mkaya Mwamburi, Duy Dinh, Seema Bhalchandra, Christine Wanke, and Anne V. Kane. 2014. "Associations of Cocaine Use and HIV Infection with the Intestinal Microbiota, Microbial Translocation, and Inflammation." *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 75(2):347–57. doi:10.15288/JSAD.2014.75.347,.
- Wacker, Daniel, Sheng Wang, John D. McCorvy, Robin M. Betz, A. J. Venkatakrisnan, Anat Levit, Katherine Lansu, Zachary L. Schools, Tao Che, David E. Nichols, Brian K. Shoichet, Ron O. Dror, and Bryan L. Roth. 2017. "Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor." *Cell* 168(3):377–389.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.12.033.
- Wang, Fuyuan, Jingjing Meng, Li Zhang, Timothy Johnson, Chi Chen, and Sabita Roy. 2018. "Morphine Induces Changes in the Gut Microbiome and Metabolome in a Morphine Dependence Model." *Scientific Reports* 8(1). doi:10.1038/S41598-018-21915-8,.

- Xu, Yue, Miaomiao Shao, Xinyu Fang, Wei Tang, Chao Zhou, Xiuxiu Hu, Xiangrong Zhang, and Kuan Pin Su. 2022. "Antipsychotic-Induced Gastrointestinal Hypomotility and the Alteration in Gut Microbiota in Patients with Schizophrenia." *Brain, Behavior, and Immunity* 99:119–29. doi:10.1016/J.BBI.2021.09.014.
- Yanakieva, Steliana, Naya Polychroni, Neiloufar Family, Luke T. J. Williams, David P. Luke, and Devin B. Terhune. 2019. "The Effects of Microdose LSD on Time Perception: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Psychopharmacology* 236(4):1159–70. doi:10.1007/S00213-018-5119-X,.
- Yang, Jiqing, Pu Xiong, Ling Bai, Zunyue Zhang, Yong Zhou, Cheng Chen, Zhenrong Xie, Yu Xu, Minghui Chen, Huawei Wang, Mei Zhu, Juehua Yu, and Kunhua Wang. 2021. "The Association of Altered Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Barrier Integrity in Mice With Heroin Dependence." *Frontiers in Nutrition* 8. doi:10.3389/fnut.2021.765414.
- Yano, Jessica M., Kristie Yu, Gregory P. Donaldson, Gauri G. Shastri, Phoebe Ann, Liang Ma, Cathryn R. Nagler, Rustem F. Ismagilov, Sarkis K. Mazmanian, and Elaine Y. Hsiao. 2015. "Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis." *Cell* 161(2):264–76. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047.
- Zhang, Weijie, Wan Qu, Hua Wang, and He Yan. 2021. "Antidepressants Fluoxetine and Amitriptyline Induce Alterations in Intestinal Microbiota and Gut Microbiome Function in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress." *Translational Psychiatry* 11(1). doi:10.1038/S41398-021-01254-5,.
- Zheng, P., B. Zeng, C. Zhou, M. Liu, Z. Fang, X. Xu, L. Zeng, J. Chen, S. Fan, X. Du, X. Zhang, D. Yang, Y. Yang, H. Meng, W. Li, N. D. Melgiri, J. Licinio, H. Wei, and P. Xie. 2016. "Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host's Metabolism." *Molecular Psychiatry* 21(6):786–96. doi:10.1038/MP.2016.44,.
- Zhernakova, Alexandra, Alexander Kurilshikov, Marc Jan Bonder, Ettje F. Tigchelaar, Melanie Schirmer, Tommi Vatanen, Zlatan Mujagic, Arnau Vich Vila, Gwen Falony, Sara Vieira-Silva, Jun Wang, Floris Imhann, Eelke Brandsma, Soesma A. Jankipersadsing, Marie Joossens, Maria Carmen Cenit, Patrick Deelen, Morris A. Swertz, Rinse K. Weersma, Edith J. M. Feskens, Mihai G. Netea, Dirk Gevers, Daisy Jonkers, Lude Franke, Yurii S. Aulchenko, Curtis Huttenhower, Jeroen Raes, Marten H. Hofker, Ramnik J. Xavier, Cisca Wijmenga, and Jingyuan Fu. 2016. "Population-Based Metagenomics Analysis Reveals Markers for Gut Microbiome Composition and Diversity." *Science* 352(6285):565–69. doi:10.1126/SCIENCE.AAD3369,.
- Zmora, Niv, Jotham Suez, and Eran Elinav. 2018. "You Are What You Eat: Diet, Health and the Gut Microbiota." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018 16:1 16(1):35–56. doi:10.1038/s41575-018-0061-2.