

Manuela Fernandes da Silva Branco<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0009-0003-1276-9300>

Angela Rodrigues Souza e Silva<sup>2</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-9246-3368>

Carina Félix da Silva<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0003-2824-2389>

Ana Paula Ribeiro  
<https://orcid.org/0000-0002-0056-3538>

Leonardo Franklin Fontenelle<sup>1,2</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-9075-8226>

# Influência da microbiota intestinal no transtorno obsessivo-compulsivo e nos transtornos relacionados: protocolo de revisão de escopo

*Influence of the gut microbiome on obsessive-compulsive disorder and related disorders: scoping review protocol*

J Bras Psiquiatr. 2024;73(1):e20230063  
<https://doi.org/10.1590/0047-2085-2023-0063>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar e mapear as evidências disponíveis sobre a composição da Microbiota Intestinal em indivíduos com Transtorno Obsessivo-Compulsivo e seus transtornos relacionados. **Métodos:** O protocolo (*Open Science Framework registry*: <https://osf.io/bd2ns>) seguirá o método proposto pela JBI *guideline* e utilizará a extensão da checklist PRISMA-P para relatórios de protocolos de revisão. A coleta de dados será feita através das seguintes bases de dados: Virtual Health Library, MEDLINE via Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library Databanks, Lilacs, Scopus, OpenGrey e Google Scholar. A estratégia de busca será baseada na combinação de expressões disponíveis no DeCS e MeSH, utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR", de acordo com a aplicação pretendida e será adaptada em cada base de dados. Duas duplas de revisores independentes serão responsáveis pela triagem dos artigos e posterior leitura deles, considerando os critérios de elegibilidade. Os dados serão extraídos através de um formulário padronizado. Os resultados serão apresentados em tabela resumo, fluxograma e discussão narrativa seguindo as diretrizes do PRISMA-ScR. **Resultados:** Espera-se encontrar uma relação entre a composição da Microbiota Intestinal, em quantidade e tipo de espécies, e os sintomas do TOC e dos seus Transtornos relacionados. **Conclusão:** Esta será a primeira *scoping review* que procura investigar a relação entre a microbiota intestinal e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos relacionados. A publicação prévia deste protocolo de revisão irá colaborar para um melhor planejamento do estudo e divulgação da investigação junto da comunidade científica.

## PALAVRAS-CHAVE

TOC, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtornos relacionados ao TOC, Microbiota Intestinal, Eixo microbiota-intestino-cérebro.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify and map the available evidence regarding Gut Microbiota composition in individuals with obsessive-compulsive disorder and its related Disorders. **Methods:** The protocol (*Open Science Framework registry*: <https://osf.io/bd2ns>) will follow the method proposed by the JBI *guideline* and will use the PRISMA-P checklist extension for reporting review protocols. Data will be collected using the following databases: Virtual Health Library, MEDLINE via Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library Databases, Lilacs, Scopus, OpenGrey and Google Scholar. The search strategy will be based on combining expressions available in DeCS and MeSH, using the Boolean operators "AND" and "OR", according to the intended application and will be adapted in each database. Two pairs of independent reviewers will be responsible for screening the articles and then reading them, taking into consideration the eligibility criteria. Data will be extracted using a standardized form. The results will be presented in a summary table, flowchart and narrative discussion following the PRISMA-ScR guidelines. **Results:** It's hoped to find a relationship between the composition of the gut microbiota, in terms of quantity and type of species, and the symptoms of OCD and its related disorders. **Conclusion:** This will be the first scoping review that seeks to investigate the relationship between Gut Microbiota and Obsessive-Compulsive Disorder and its related disorders. The previous publication of this review protocol will collaborate for a better planning of the study and dissemination of the research to the scientific community.

## KEYWORDS

OCD, Obsessive-Compulsive Disorder, OCD-related disorders, Gut microbiota, Microbiota-intestine-brain axis.

Received: Sep/02/2023. Approved: Jan/07/2024.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto D'or de Pesquisa e Educação (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Address for correspondence:** Manuela Fernandes da Silva Branco. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Av. Venceslau Brás, 71 – 22290-140 – Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Email: [nutrimanuelabranco@gmail.com](mailto:nutrimanuelabranco@gmail.com)



## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, cerca de 13% da população mundial vivia com algum transtorno mental<sup>1</sup>. Algumas estimativas apontam que o TOC já é o quarto transtorno de maior prevalência global, afetando 2,5% da população<sup>2</sup> e apresentando uma contribuição considerável para a carga mundial de doenças<sup>3</sup>.

O TOC é uma condição incapacitante, sendo caracterizada por pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que resultam em ansiedade ou angústia (obsessões) e/ou em comportamentos repetitivos ou atos mentais destinados a diminuir o desconforto ou executados de acordo com determinadas regras (compulsões)<sup>4</sup>.

Atualmente, nos principais manuais de classificação diagnóstica: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-5) e “Classificação Internacional das Doenças” (CID-11), o TOC é classificado junto a outros transtornos em uma nova categoria específica chamada ‘Transtornos Relacionados ao TOC’. Essa categoria engloba o Transtorno Dismórfico Corporal, a Síndrome de Referência Olfatória, a Hipocondria, o Transtorno de Acumulação, a Tricotilomania, o Transtorno de Escoriação e a Síndrome de Tourette<sup>5,6</sup>.

A primeira linha de tratamento farmacológico do TOC inclui os medicamentos classificados como Inibidores da Recaptação da Serotonina (ISRs)<sup>7</sup>. No entanto, infelizmente, cerca de 30% a 40% dos pacientes mostram resistência ao tratamento medicamentoso<sup>8</sup>. O que enfatiza a necessidade de um maior conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao transtorno, a fim de desenvolver melhores alvos terapêuticos e aprimorar os tratamentos existentes<sup>9,10</sup>.

Na literatura, estudos pré-clínicos e clínicos têm chamado a atenção para a influência do Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro (EMIC) no estado de saúde mental de um indivíduo<sup>11-15</sup>. De forma bidirecional, a Microbiota Intestinal (MI) pode influenciar nas condições e distúrbios neuropsiquiátricos, mas também o estado mental e fatores emocionais estão ligados a alterações na composição da MI<sup>16</sup>.

O EMIC envolve uma complexa rede de comunicação entre o Sistema Nervoso Entérico (SNE), Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o Sistema Nervoso Central (SNC) que incluem sinais neurais, imunológicos e químicos, influenciados por fatores intrínsecos e extrínsecos<sup>17-19</sup>.

A MI já vem sendo investigada desde 2014 como alvo terapêutico no TOC<sup>20</sup>. Ela compreende cerca de 70% do total de espécies presentes no corpo humano e é influenciada por diferentes fatores ao longo da vida, incluindo idade, estilo de vida, perfil de saúde, uso de medicamentos e, principalmente, dieta<sup>21-24</sup>.

Considerando a prevalência de TOC, os aspectos de resistência ao tratamento, e os danos individuais para os pacientes, a identificação de métodos que contribuam para o aperfeiçoamento no tratamento dos sintomas de TOC e seus transtornos associados é relevante. A partir do esclarecimento das relações entre a MI e saúde mental<sup>20-23</sup>, a proposta apresentada neste levantamento pode resultar em um aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia do TOC e tem o potencial de levar ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes que, em teoria, podem diminuir gastos da saúde pública, além de proporcionar maior qualidade de vida para os indivíduos diagnosticados.

Portanto, o objetivo do presente manuscrito é apresentar um protocolo de revisão de escopo para identificar e mapear as evidências disponíveis a respeito da composição da MI humana em indivíduos com TOC e seus transtornos relacionados a partir das seguintes perguntas de revisão: “Quais são os micro-organismos super-representados nos voluntários dos grupos experimental e controle de cada estudo?”; “Quais mecanismos fisiológicos do TOC e transtornos relacionados podem estar envolvidos no EMIC?”; “Quais são as teorias subjacentes ou base de evidências usadas para apoiar a relação entre a sintomatologia do TOC e transtornos relacionados e a MI humana?”. Por fim, identificar as lacunas existentes na investigação da MI no TOC e de seus transtornos relacionados

## MÉTODOS

O protocolo da revisão de escopo proposto será conduzido de acordo com o *guideline* JBI para revisões de escopo<sup>46</sup> e será relatado utilizando as diretrizes para elaboração do PRISMA-P<sup>47</sup>. Considerando a natureza interativa desse tipo de revisão, pode haver alterações metodológicas no protocolo que serão relatadas na revisão de escopo. Detalhes deste protocolo estão disponíveis no banco de dados Open Science Framework ([osf.io/bd2ns](https://osf.io/bd2ns)).

## Critérios de Inclusão

Será considerada a estratégia população, conceito e contexto (PCC) para incluir estudos:

População: indivíduos adultos (acima de 18 anos), identificados com TOC e/ou seus transtornos relacionados;

Conceito: identificação e/ou quantificação de microrganismos presentes na MI em indivíduos com o diagnóstico de TOC e transtornos relacionados;

Contexto: estudos que tenham, pelo menos, um desenho experimental laboratorial de análise que permita a identificação e/ou quantificação de micro-organismos

presentes na MI humana, em pacientes adultos (acima de 18 anos), identificados com TOC ou com transtornos relacionados.

## Tipos de estudos

Serão incluídos estudos disponíveis em inglês e/ou português, sem restrição cronológica, que tenham, pelo menos, um desenho experimental laboratorial de análise que permita a identificação e/ou quantificação de microrganismos presentes na MI humana, em pacientes adultos (acima de 18 anos), identificados com TOC ou com algum dos transtornos relacionados.

## Critérios de Exclusão

Os artigos em idiomas diferentes de inglês ou português, que não tenham pelo menos um ensaio experimental ou que envolvam população menor de 18 anos, em duplicidade e com dados inconclusivos, serão desconsiderados da revisão.

## Estratégias de pesquisa

Antecedendo a coleta de dados, foi realizada busca preliminar nas bases de dados JBI COnNECT+ e The Cochrane Library, não tendo sido identificados protocolos e revisões com temática semelhante.

A estratégia de busca se dará a partir da combinação das seguintes expressões disponíveis nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH): "microbio\*", "bacteria", "microbe\*", "flora", "microflora", "dysbiosis", "probiotic\*", "prebiotic", "gut", "gastrointestinal", "intestinal", "fecal", "stool", "obsessive-compulsive", "compuls\*", "OCD", "body dysmorphic", "trichotillomania", "skin picking", "excoriation disorder", "hoarding", "Tourette", "tic\*", "hypochondriasis", "olfactory reference", utilizando-se os operadores booleanos "AND" e "OR", de acordo com a aplicação pretendida. A estratégia será adaptada de acordo com as bases de dados eletrônicas: Virtual Health Library, MEDLINE via Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library Databank, Lilacs, Scopus, OpenGrey e Google Scholar.

## Seleção de estudos

Após obter os resultados da busca, serão seguidas 5 etapas, conduzidas por dois pares de revisores de forma

independente no início. Caso haja divergência, tanto para os resumos como para os textos completos, os conflitos serão discutidos e resolvidos. Quando não for possível chegar a um acordo, um terceiro revisor será acionado. As etapas são:

1. Os artigos identificados serão importados para o software de gerenciamento de referência EndNote (Clarivate Analytics, PA, EUA) para que duplicatas sejam identificadas e removidas;
2. Os estudos serão importados para o Rayyan (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar), para que haja o cegamento na colaboração entre os revisores e o aprimoramento da triagem de dados;
3. Dois revisores cegos para os julgamentos um do outro irão classificar cada artigo pelo título e resumo para inclusão ou exclusão;
4. Será mantido um registro das decisões na plataforma;
5. Os textos completos dos resumos incluídos serão recuperados e considerados para a revisão.

Os resultados da pesquisa serão publicados na íntegra, no produto da revisão de escopo, e apresentados em um diagrama de fluxo para revisões de escopo, conforme preconizado pelo PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)<sup>46</sup>. Os autores dos artigos também serão consultados para informações quando necessário, durante o processo de seleção dos estudos.

A qualidade de cada estudos será considerada na análise, tendo como principais critérios: o tipo de estudo, tipo de pesquisa, a população (n), o tempo e o método.

## Extração de dados

O protocolo de extração de dados será testado nos primeiros dez artigos para garantir a consistência do processo, e quaisquer modificações necessárias no formulário de extração de dados serão documentadas adequadamente. Na primeira fase da revisão, será avaliado se o filtro utilizado foi eficaz e se os estudos estão alinhados com os critérios em relação ao período do estudo, tema e detalhes da publicação. Os detalhes da publicação que serão registrados incluem informações sobre o autor, ano de publicação e local do estudo. Após essa análise inicial, serão extraídas informações dos participantes, como o número total de sujeitos, dados demográficos (idade e sexo), características clínicas do TOC e/ou transtornos relacionados ao TOC, material biológico analisado e metodologia de pesquisa utilizada. Além disso, serão identificados os micro-organismos super-representados nos grupos experimental e controle de cada estudo.

## RESULTADOS

Esta será a primeira revisão de escopo que busca investigar a relação entre MI e TOC e seus transtornos relacionados, segundo buscas anteriormente realizadas nas bases de dados conhecidas. Espera-se encontrar uma relação entre a composição da Microbiota Intestinal, em qualidade e quantidade de espécies, e os sintomas do TOC e dos seus transtornos relacionados, mais especificamente: identificar os micro-organismos super-representados nos voluntários dos grupos experimental e controle de cada estudo; identificar quais os mecanismos fisiológicos do TOC e transtornos relacionados podem estar envolvidos no EMIC; Identificar quais são as teorias subjacentes ou base de evidências usadas para apoiar a relação entre a sintomatologia do TOC e transtornos relacionados e a MI humana. Por fim, identificar as lacunas existentes na investigação da MI no TOC e de seus transtornos relacionados. Os resultados encontrados serão apresentados em forma de quadro-resumo, fluxograma e discussão narrativa.

## DISCUSSÃO

Uma pesquisa conduzida por Halverson T e Alagiakrishnan K<sup>37</sup> destacou, por meio do mapeamento de estudos em modelos animais e humanos, que certos psicotrópicos podem afetar a Microbiota Intestinal (MI) devido aos seus efeitos antimicrobianos. Além disso, eles ressaltaram que o humor e o comportamento podem ser influenciados pela liberação de neurotransmissores e subprodutos microbianos. Essas descobertas foram corroboradas em um mapeamento de evidências mais recente realizado por Zang et al.<sup>15</sup>, que teve como objetivo resumir e identificar a influência da MI em 15 distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

Uma MI saudável está associada à predominância dos filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidetes, seguidos por Proteobacterias, Verrucomicrobias, Actinobacterias, Fusobacterias, Acidobacterias e Cianobacterias<sup>25,26</sup>. Quando ocorre uma alteração na composição da MI, é denominada Disbiose Intestinal, o que interfere em múltiplas vias no equilíbrio do EMIC<sup>14,27-30</sup>.

Estudos que compararam o MI de pacientes deprimidos com controles saudáveis, encontraram diferenças no perfil bacteriano presente em cada grupo<sup>31,32</sup>. Complementarmente uma revisão sistemática com 21 estudos que envolveram transplante de microbiota, concluiu que sintomas e comportamentos depressivos diminuíram com o transplante de microbiota saudável, enquanto o transplante da microbiota de doadores com doenças psiquiátricas para receptores saudáveis fez com que apareçam os sintomas e comportamentos depressivos<sup>33</sup>. Algumas condições psiquiátricas que envolvem sintomas depressivos e ansiosos já têm

investigações mais avançadas voltadas à composição da MI como alvo terapêutico<sup>12,34-36</sup>.

Sabe-se que o desequilíbrio na atividade de diferentes neurotransmissores desempenha um papel importante na fisiopatologia cerebral e no desenvolvimento de doenças psiquiátricas. No TOC, há uma correlação significativa entre a serotonina, dopamina e glutamato<sup>7-10,39</sup>. As bactérias presentes na Microbiota Intestinal (MI) influenciam a síntese e metabolismo desses neurotransmissores: a serotonina é influenciada por *Escherichia*, *Enterococcus*, *Candida* e *Streptococcus*; a dopamina, por *Bacillus*; além de outros neurotransmissores como norepinefrina, influenciada por *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces*; acetilcolina, por *Lactobacillus*; triptofano, por *Clostridium*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Burkholderia*, *Streptomyces*, *Pseudomonas* e *Bacillus*; e ácido gama-aminobutírico (GABA), por *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*<sup>40,41</sup>.

Além da disfunção serotoninérgica, dopaminérgica e glutamatérgica, evidências sugerem que mecanismos imuno mediados também estão relacionados ao TOC<sup>38</sup>. A MI, por sua vez, desempenha um papel crucial no sistema imunológico, envolvendo metabólitos microbianos como os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) e influenciando a integridade da barreira intestinal, que por sua vez afeta as células imunes<sup>40-42</sup>.

Ainda são incipientes os estudos que abordam a influência da MI no desenvolvimento de um transtorno mental específico. As pesquisas até o momento não concluíram se o desequilíbrio na MI ocorre por consequência do transtorno ou são fatores associados, que atuam mutuamente<sup>12,16,17</sup>. Ou seja, há uma importante lacuna na investigação de sua causa-efeito, principalmente em se tratando de TOC<sup>15</sup>. Apesar dos achados sobre a interação entre a MI e o TOC estarem em um estágio inicial de investigação, os resultados obtidos poderão ser valiosos para compreender a fisiopatologia do transtorno e fornecer novos direcionamentos metodológicos ao entendimento acerca dos mecanismos biológicos desta associação.

## CONCLUSÃO

Esse processo pretende mapear o estado geral das evidências, e com isso identificar onde revisões sistemáticas ou pesquisas primárias são necessárias. A publicação prévia deste protocolo de revisão irá colaborar para um melhor planejamento do estudo e divulgação da pesquisa para a comunidade científica.

## CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

**MFB** e **AR** projetaram a análise geral, revisaram as perguntas, e desenharam o protocolo. **APPR** e **CFS** contribuíram

com a estratégia de busca e orientação metodológica do manuscrito. **LF** orientou e contribuiu com revisões críticas ao manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Freeman M. The World Mental Health Report: transforming mental health for all. *World Psychiatry*. 2022 Sep 8;21(3):391–2
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32279-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32279-7/fulltext)
- Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychological medicine* [Internet]. 2014;44(11):2363–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451993>
- American Psychiatric Association. *DSM-5 classification*. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2013;
- American. *DSM-5*. Artmed Editora; 2014
- WHO. *Classification of Diseases (ICD)* [Internet]. www.who.int. 2022. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- Van Roessel PJ, Grassi G, Aboujaoude EN, Menchón JM, Van Ameringen M, Rodríguez CI. Treatment-resistant OCD: Pharmacotherapies in adults. *Comprehensive Psychiatry* [Internet]. 2023 Jan 1;120:152352. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0010440X2200058X?token=6EF2712EC854E430D941FDE6685DBF8C9E9F10D7071461D98C93D64F14C983CA4A2930FFB0B501212EE99648E52CF817&originRegion=us-east-1&originCreation=20221209020128>
- Hazari N, Narayanaswamy JC, Arumugham SS. Predictors of response to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016 Jun 30;16(10):1175–91
- Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2019 Aug 1;5(1):52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370844/>
- Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*. 2021 Jul 13;27(1)
- Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota—brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*. 2020 Oct 22;19.
- Marazziti D, Buccianelli B, Palermo S, Parra E, Arone A, Beatino MF, et al. The Microbiota/Microbiome and the Gut–Brain Axis: How Much Do They Matter in Psychiatry? *Life*. 2021 Jul 28;11(8):760.
- Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research* [Internet]. 2021 Oct 1;172:105840. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821004242>
- Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022 Jan 19;79(2)
- Zang Y, Lai X, Li C, Ding D, Wang Y, Zhu Y. The Role of Gut Microbiota in Various Neurological and Psychiatric Disorders—An Evidence Mapping Based on Quantified Evidence. Zhang F, editor. *Mediators of Inflammation*. 2023 Feb 8;2023:1–16.
- Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, Brawer J, Gao K, Tillisch K, et al. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome*. 2021 Nov 30;9(1).
- Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Mar;137:105640.
- Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition Journal*. 2019 Aug 31;18(1).
- Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2022 Jun 3;12(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-01977-z>
- Kantak PA, Bobrow DN, Nyby JG. Obsessive–compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). *Behavioural Pharmacology*. 2014 Feb;25(1):71–9.
- Lee JY, Tsois RM, Bäumlner AJ. The microbiome and gut homeostasis. *Science*. 2022 Jul;377(6601).
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(3):859–904.
- Gomaa EZ. Human Gut microbiota/microbiome in Health and diseases: a Review. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020 Nov 2;113(12)
- Vaga S, Lee S, Ji B, Andreasson A, Talley NJ, Agrés L, et al. Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. *Scientific Reports*. 2020 Sep 11;10(1).
- So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 2018;107(6):965–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757343>
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2020 Sep 4;19.
- Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 15;78(12).
- Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota–Gut–Brain Axis. *Physiological Reviews* [Internet]. 2019 Oct 1;99(4):1877–2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>
- Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2022 Oct 31];23(19):11245. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570195/>
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022 Apr 23;7(1).
- Zhong Q, Chen J, Wang Y, Shao W, Zhou C, Xie P. Differential Gut Microbiota Compositions Related With the Severity of Major Depressive Disorder. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 Jul 11;12.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015 Aug;48:186–94.
- Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 15;20(1). Available from: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02654-5>
- Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019 Jul;102:13–23.
- Alli SR, Gorbovskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Jan 1;23(9):4494. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4494>
- Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwiderman AH, Ikram MA, van Meurs JBJ, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nature Communications* [Internet]. 2022 Dec 6;13(1):7128. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34502-3#citeas>

37. Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Annals of Medicine*. 2020 Aug 31;52(8):423–43.
38. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus*R0052 and *Bifidobacterium longum*R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011 Jul;2(4):256–61.
39. Troyer EA, Kohn JN, Ecklu-Mensah G, Aleti G, Rosenberg DR, Hong S. Searching for host immune-microbiome mechanisms in obsessive-compulsive disorder: A narrative literature review and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Jun;125:517–34
40. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2019 May 23;16(8):461–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0157-3>
41. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Patterson B, Soreni N, Bercik P, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* [Internet]. 2020 Oct 1;142(4):337–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307692/>
42. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* [Internet]. 2015;161(2):264–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860609>
43. Domènech L, Willis J, Alemany-Navarro M, Morell M, Real E, Escaramís G, et al. Changes in the stool and oropharyngeal microbiome in obsessive-compulsive disorder. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Jan 27;12(1):1448. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35087123/>
44. Scheepers IM, Cryan JF, Bastiaanssen TFS, Rea K, Clarke G, Jansen HB, et al. Natural compulsive-like behaviour in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus bairdii*) is associated with altered gut microbiota composition. *European Journal of Neuroscience*. 2020 Mar;51(6):1419–27.
45. Jung TD, Jung PS, Raveendran L, Farbod Y, Dvorkin-Gheva A, Sakic B, et al. Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole. *Behavioural Pharmacology*. 2018 Apr;29(2 and 3):211–24.
46. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169 (7):467–473.
47. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated Methodological Guidance for the Conduct of Scoping Reviews. *JBI Evidence Synthesis* [Internet]. 2020 Sep 22;18(10):2119–26. Available from: [https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2020/10000/Updated\\_methodological\\_guidance\\_for\\_the\\_conduct\\_of.4.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2020/10000/Updated_methodological_guidance_for_the_conduct_of.4.aspx)