

MICROBIOTA INTESTINAL E NEUROINFLAMAÇÃO EM ADULTOS: uma revisão da conexão intestino-mente-corpo

INTESTINAL MICROBIOTA AND NEUROINFLAMMATION IN ADULTS: A review of the gut-mind-body connection

MICROBIOTA INTESTINAL Y NEUROINFLAMACIÓN EN ADULTOS: Una revisión de la conexión intestino-mente-cuerpo

Amauri dos Santos Araujo

Graduando do curso de Medicina, Universidad Autónoma Del Sur, Paraguay.

E-mail: amauriaraujo.sms@gmail.com

Janete Fonseca

Graduanda do curso de Medicina, Universidad Autónoma Del Sur, Paraguay

E-mail: dra.janetefonseca@gmail.com

Isabel Comassetto

Doutora em Ciências da Saúde, Docente da Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: Isabel.comassetto@eenf.ufal.br

Maria Elizabete Rodrigues Viana

Mestre em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: beterviana@gmailil.com

Santsder Choque Mamani

Doutor, Docente da Universidade Nacional Ecológica, Bolívia

E-mail: schoque@uecologica.edu.bo

Adriadina Oliveira Soares

Graduanda do curso de Medicina, Universidade Nacional Ecológica, Bolívia

E-mail: Adriadinaoliveira097@gmail.com

Deise de Oliveira Aguiar

Graduanda do curso de Medicina, Universidade Nacional Ecológica, Bolívia

E-mail: deiseaguiar86@hotmail.com

Valmir Antonio Finetti

Graduando do curso de Medicina, Universidade Nacional Ecológica, Bolívia

E-mail: vfinetti@gmail.com

Jorge Luiz Muniz Silva

Graduando do curso de Medicina, Universidade Nacional Ecológica, Bolívia

Resumo

Introdução: A microbiota intestinal desempenha papel fundamental na regulação de processos imunológicos, metabólicos e neuroendócrinos, sendo o eixo intestino-cérebro um campo emergente na compreensão dos transtornos neuropsiquiátricos e inflamatórios. Alterações nesse ecossistema, caracterizadas como disbiose, têm sido associadas a desfechos clínicos relevantes, como depressão, ansiedade e inflamação sistêmica. **Objetivo:** Analisar criticamente a relação entre microbiota intestinal, manifestações neuropsiquiátricas e processos inflamatórios em adultos, bem como avaliar a efetividade de intervenções voltadas à sua modulação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme as recomendações do protocolo PRISMA. A busca foi realizada nas bases MEDLINE, LILACS e PubMed, utilizando descritores DeCS combinados por operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio dos instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI), e o nível de evidência foi classificado segundo o sistema GRADE. **Resultados:** Foram incluídos 16 estudos, evidenciando associação consistente entre disbiose intestinal e alterações inflamatórias e neuroquímicas, incluindo aumento da permeabilidade intestinal, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e modulação de neurotransmissores. Intervenções com probióticos apresentaram evidência mais robusta, com efeitos moderados na redução de sintomas depressivos e ansiosos. O transplante de microbiota fecal demonstrou potencial terapêutico, porém com evidência limitada, enquanto intervenções dietéticas mostraram resultados promissores, porém heterogêneos. **Conclusão:** A microbiota intestinal atua como importante modulador dos processos neuropsiquiátricos e inflamatórios, embora a evidência disponível ainda seja limitada por heterogeneidade metodológica. Intervenções direcionadas à modulação da microbiota representam estratégia promissora, porém demandam maior padronização e robustez científica.

Palavras-chave: Disbiose; microbiota intestinal; sistema imunológico; eixo intestino-cérebro-microbiota; comunicação celular.

Abstract

Introduction: The gut microbiota plays a central role in regulating immunological, metabolic, and neuroendocrine processes, with the gut-brain axis emerging as a key pathway in understanding neuropsychiatric and inflammatory disorders. Dysbiosis has been associated with clinically relevant outcomes, including depression, anxiety, and systemic inflammation. **Objective:** To critically analyze the relationship between gut microbiota, neuropsychiatric manifestations, and inflammatory processes in adults, as well as to evaluate the effectiveness of microbiota-targeted interventions. **Methods:** An integrative literature review was conducted following PRISMA guidelines. Searches were performed in MEDLINE, LILACS, and PubMed databases using DeCS descriptors combined with Boolean operators. Studies published between 2020 and 2024 in Portuguese, English, and Spanish were included. Methodological quality was assessed using Joanna Briggs Institute (JBI) tools, and the level of evidence was classified according to the GRADE system. **Results:** Sixteen studies were included, showing a consistent association between gut dysbiosis and inflammatory and neurochemical alterations, such as increased intestinal permeability, hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation, and neurotransmitter modulation. Probiotic interventions demonstrated the most robust evidence, with moderate effects in reducing depressive and anxiety symptoms. Fecal microbiota transplantation showed promising but limited evidence, while dietary interventions yielded heterogeneous results. **Conclusion:** Gut microbiota acts as a relevant modulator of neuropsychiatric and inflammatory processes. However, current evidence is limited by methodological heterogeneity. Microbiota-targeted interventions represent a promising therapeutic approach, although further high-

quality studies are required to support clinical application.

Keywords: Dysbiosis; gut microbiota; immune system; gut-brain-microbiota axis; cell communication

Resumen

Introducción: La microbiota intestinal desempeña un papel esencial en la regulación de procesos inmunológicos, metabólicos y neuroendocrinos, destacándose el eje intestino-cerebro como un campo emergente en la comprensión de los trastornos neuropsiquiátricos e inflamatorios. La disbiosis intestinal se ha asociado con alteraciones clínicas relevantes, incluyendo depresión, ansiedad e inflamación sistémica. **Objetivo:** Analizar críticamente la relación entre microbiota intestinal, manifestaciones neuropsiquiátricas y procesos inflamatorios en adultos, así como evaluar la eficacia de intervenciones dirigidas a su modulación. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura, siguiendo las recomendaciones del protocolo PRISMA. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos MEDLINE, LILACS y PubMed, utilizando descriptores DeCS combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios publicados entre 2020 y 2024 en portugués, inglés y español. La calidad metodológica fue evaluada mediante los instrumentos del Joanna Briggs Institute (JBI) y el nivel de evidencia fue clasificado según el sistema GRADE. **Resultados:** Se incluyeron 16 estudios, que evidenciaron una asociación consistente entre disbiosis intestinal y alteraciones inflamatorias y neuroquímicas. Las intervenciones con probióticos mostraron evidencia más robusta, con efectos moderados en la reducción de síntomas depresivos y ansiosos. El trasplante de microbiota fecal presentó potencial terapéutico, aunque con evidencia limitada, mientras que las intervenciones dietéticas mostraron resultados prometedores pero heterogéneos. **Conclusión:** La microbiota intestinal actúa como un modulador relevante de los procesos neuropsiquiátricos e inflamatorios. Sin embargo, la evidencia disponible presenta limitaciones metodológicas, lo que resalta la necesidad de estudios más robustos para su aplicación clínica.

Palabras clave: Disbiosis; microbiota intestinal; sistema inmunológico; eje intestino-cerebro-microbiota; comunicación celular.

1. Introdução

Nas últimas décadas, o eixo intestino-cérebro emergiu como um foco central em estudos nas áreas de neurociência, imunologia e psiquiatria. O termo eixo intestino-cérebro refere-se tanto à comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central — redes neurais, vias imunológicas e metabólicas — quanto à sinalização neuroendócrina e à produção metabólica de micróbios que atravessam a barreira intestino-cérebro. (GAO *et al.*, 2023; HOMANN *et al.*, 2022)

Neste contexto, a disbiose intestinal, definida como um desequilíbrio na composição e diversidade da microbiota intestinal tem sido implicado no desenvolvimento de várias condições neuropsiquiátricas, incluindo depressão, ansiedade e distúrbios do neurodesenvolvimento e neurodegenerativos. (HOMANN

et al., 2022).

Estudos recentes demonstram que indivíduos com transtornos como depressão maior, ansiedade e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) apresentam alterações na abundância de bactérias-chave; por exemplo, uma redução em *Faecalibacterium prausnitzii* ou *Bifidobacterium*, associada ao aumento da permeabilidade intestinal, ativação microglial e inflamação sistêmica. Essas alterações favorecem os fluxos circulantes de lipopolissacarídeos (LPS), elevando citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) e ativando a via do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), com aumento na liberação de cortisol, o que perpetua o estresse crônico e os sintomas neuropsiquiátricos. (HOMANN *et al.*, 2022; KELLY *et al.*, 2022; MINAYO *et al.*, 2021)

Segundo Oliveira *et al.* (2025), doenças como Alzheimer e Parkinson estão associadas à relação entre neuroinflamação e disbiose, assim como distúrbios neurodegenerativos. O estudo também propõe que padrões alimentares ocidentais podem reduzir efetivamente a diversidade microbiana, diminuindo significativamente a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, responsável pela integridade das barreiras intestinal e sanguínea, pela neuroinflamação e pelo declínio cognitivo.

Portanto, a influência da microbiota intestinal é notável, revelando alterações em processos neuropsiquiátricos e inflamatórios em adultos. Assim, a disbiose também tem sido associada a distúrbios como depressão, ansiedade e doenças inflamatórias crônicas. Gupta *et al.* (2023) e Gao *et al.* (2023) reiteram que, apesar dos avanços, ainda existem lacunas significativas em nossa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa interação.

Observa-se que, apesar das evidências, ainda existem estudos incipientes que promovem a causalidade. De acordo com Santos *et al.* (2024), Su *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023), existe uma inconsistência metodológica que impede a garantia da heterogeneidade das escalas clínicas e a padronização das intervenções (dosagem, cepas, duração) e, conseqüentemente, não permite a verificação do acompanhamento a longo prazo na avaliação de efeitos duradouros ou temporários.

Dito isso, o presente estudo justifica-se pela relevância clínica, social e científica do tema. O aumento do diagnóstico de transtornos mentais e doenças inflamatórias crônicas na população adulta coincidem com a crescente identificação de alterações na microbiota intestinal como possível fator contribuinte. No entanto, a literatura ainda carece de revisões que compilem sistematicamente evidências sobre essa associação e sobre intervenções terapêuticas, como o uso de probióticos, prebióticos e mudanças dietéticas, que buscam modular esse eixo.

Portanto, este estudo busca remediar essa deficiência respondendo à seguinte questão fundamental: Quais são os mecanismos pelos quais o desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) influencia a manifestação de sintomas neuropsiquiátricos e inflamatórios em adultos?

1.1 Objetivos Gerais

Reunir evidências sobre como o desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) influencia a manifestação de sintomas neuropsiquiátricos e inflamatórios em adultos, com ênfase na conexão intestino-mente-corpo.

2. Revisão da Literatura

A compreensão da relação entre microbiota intestinal e saúde mental tem avançado significativamente nas últimas décadas, principalmente a partir do desenvolvimento de estudos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro. Esse sistema representa uma rede complexa de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, envolvendo vias neurais, metabólicas, imunológicas e neuroendócrinas. Evidências recentes demonstram que metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como ácidos graxos de cadeia curta e neurotransmissores, são capazes de modular processos inflamatórios, a atividade neuronal e a regulação do humor. Assim, alterações nesse equilíbrio microbiano podem influenciar diretamente a fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos e inflamatórios (FOSTER; NEUFELD, 2013; WANG *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a disbiose intestinal — caracterizada pela alteração da

composição e da diversidade microbiana — tem sido associada ao desenvolvimento de diversas condições clínicas, incluindo depressão, ansiedade e doenças neurodegenerativas. Estudos de meta-análise demonstram que indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo maior apresentam padrões específicos de alteração da microbiota intestinal, incluindo redução de bactérias produtoras de butirato e aumento de espécies pró-inflamatórias. Essas alterações podem contribuir para a ativação de respostas inflamatórias sistêmicas, que, por sua vez, interferem na função cerebral e no equilíbrio neuroendócrino (GAO *et al.*, 2023; LIU *et al.*, 2024).

Além disso, a literatura aponta que a redução de bactérias benéficas, como espécies do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pode favorecer o aumento da permeabilidade intestinal. Esse fenômeno permite a translocação de lipopolissacarídeos bacterianos para a circulação sistêmica, desencadeando uma resposta inflamatória caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa. Tais mediadores inflamatórios podem alcançar o sistema nervoso central e estimular a ativação da microglia, contribuindo para processos de neuroinflamação e disfunção neuronal associados a transtornos de humor e alterações cognitivas (CAI *et al.*, 2022; GUPTA *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante refere-se ao papel da microbiota intestinal na produção e modulação de neurotransmissores envolvidos na regulação do comportamento e das emoções. Diversas bactérias intestinais participam do metabolismo do triptofano, precursor da serotonina, além de influenciar a síntese de Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e dopamina. A alteração desses processos metabólicos pode resultar em desequilíbrios neuroquímicos que contribuem para sintomas de depressão, ansiedade e alterações cognitivas. Nesse sentido, o eixo microbiota-intestino-cérebro atua como um importante mediador da comunicação entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso (ZHANG *et al.*, 2023; ORTEGA *et al.*, 2023).

Em relação às abordagens terapêuticas, diversos estudos têm investigado

estratégias voltadas à modulação da microbiota intestinal, como o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos. Ensaios clínicos randomizados indicam que a administração de probióticos contendo cepas específicas pode contribuir para a redução de sintomas depressivos e ansiosos, possivelmente por meio da modulação da resposta inflamatória e da restauração da homeostase intestinal. Meta-análises recentes demonstram que essas intervenções podem promover melhora significativa em escalas clínicas de depressão e ansiedade, reforçando o potencial terapêutico dos chamados psicobióticos (HOFMEISTER *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022).

Outro campo emergente envolve o Transplante de Microbiota Fecal (TMF), técnica que consiste na transferência de microbiota intestinal saudável para restaurar o equilíbrio microbiano em indivíduos com disbiose. Embora essa abordagem já seja consolidada no tratamento de infecções por *Clostridioides difficile*, sua aplicação em transtornos neuropsiquiátricos seguem em fase experimental. Estudos iniciais indicam resultados promissores, porém a heterogeneidade metodológica e a escassez de ensaios clínicos de grande escala ainda limitam conclusões definitivas sobre sua eficácia nesse contexto (SU *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2024).

De maneira geral, as evidências científicas apontam que a microbiota intestinal desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase imunológica e neuroendócrina. Alterações nesse ecossistema microbiano podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de doenças inflamatórias e transtornos mentais, reforçando a importância da compreensão do eixo microbiota-intestino-cérebro na prática clínica e na pesquisa científica. Entretanto, apesar dos avanços observados, ainda existem lacunas relacionadas à padronização de metodologias, à identificação de cepas microbianas específicas e à definição de protocolos terapêuticos eficazes, o que evidencia a necessidade de novos estudos com maior rigor metodológico e acompanhamento longitudinal (OLIVEIRA *et al.*, 2025; ALAGIAKRISHNAN; MORGADIHO; HALVERSON, 2024).

3. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida de forma sistematizada e orientada pelas recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com o objetivo de garantir transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico no processo de seleção dos estudos – deste modo, foram realizadas a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

A estratégia de busca foi estruturada a partir da definição de descritores controlados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluindo os termos: “disbiose”, “microbiota intestinal”, “sistema imunológico”, “eixo intestino-cérebro-microbiota” e “comunicação celular”. Esses descritores foram combinados por operadores booleanos (AND, OR e NOT), de modo a ampliar e refinar os resultados conforme a pertinência temática.

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS e PubMed, contemplando publicações no período de 2020 a 2024. Foram incluídos estudos disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos com população pediátrica, revisões narrativas, cartas ao editor e estudos sem acesso ao texto completo.

O processo de identificação resultou em 1.462 estudos potencialmente relevantes. Em seguida, foi realizada a etapa de triagem, com a exclusão de 5 artigos duplicados, 739 estudos incompletos e 84 trabalhos com amostras consideradas inadequadas ou insuficientes, conforme critérios previamente estabelecidos.

Posteriormente, os estudos remanescentes foram submetidos à análise de elegibilidade, considerando critérios de inclusão como: relevância temática, abordagem da relação entre microbiota intestinal e manifestações neuropsiquiátricas e/ou inflamatórias, população adulta e delineamento metodológico compatível com os objetivos da revisão.

Ao final do processo, 16 artigos foram selecionados para compor a amostra final da revisão integrativa. O fluxo de seleção dos estudos seguiu as etapas de

identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, conforme preconizado pelo protocolo PRISMA. A figura 1, apresenta de forma esquematizada as etapas do processo da revisão.

Adicionalmente, foi aplicada a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar o nível de evidência global, e do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para avaliação do risco de viés - considerando aspectos como consistência dos achados, precisão dos resultados, direcionalidade dos efeitos e aplicabilidade clínica. A qualidade da evidência foi classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e crítica, permitindo a síntese das evidências e identificação de lacunas na literatura, conforme descreve a Tabela 1 – Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos (JBI/GRADE). Brasil, 2025.

Tabela 1 – Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos (JBI/GRADE). Brasil, 2025.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	JBÍ (Risco de Viés)	GRADE (Nível de Evidência)
Alagiakrishnan et al., 2024	Revisão narrativa/clínica	Alto	Muito baixo
Cai et al., 2022	Revisão sistemática	Baixo	Moderado
Carreta et al., 2024	Revisão integrativa	Moderado	Baixo
Foster & Neufeld, 2013	Revisão teórica	Alto	Muito baixo
Gao M. et al., 2023	Revisão sistemática + meta-análise	Baixo	Alto
Gao K. et al., 2023	Revisão sistemática + meta-análise	Baixo	Alto
Gupta et al., 2023	Revisão narrativa	Moderado	Baixo
Hofmeister et al., 2021	Revisão sistemática + meta-análise (ECR)	Baixo	Alto
Homann et al., 2022	Ensaio clínico randomizado	Baixo	Alto
Liu P. et al., 2024	Estudo experimental/biomolecular	Moderado	Moderado
Liu R. T. et al., 2022	Revisão sistemática + meta-análise	Baixo	Alto
Minayo et al., 2021	Revisão sistemática	Moderado	Moderado
Oliveira et al., 2025	Revisão narrativa	Moderado	Baixo
Ortega et al., 2023	Revisão sistemática	Baixo	Moderado
Santos et al., 2024	Revisão narrativa	Moderado	Baixo
Zhang et al., 2023	Revisão sistemática	Baixo	Moderado

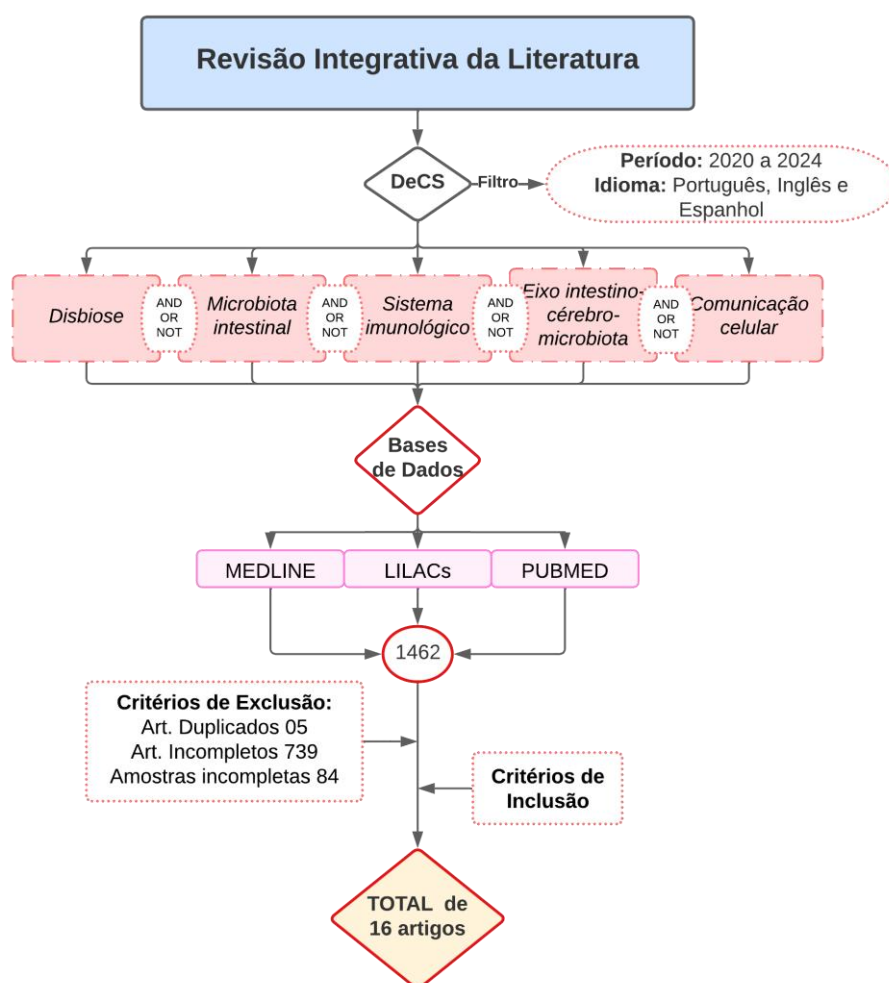
Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

A avaliação da qualidade metodológica evidenciou predominância de estudos com baixo risco de viés entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos, especialmente aqueles que incluíram meta-análises, os quais apresentaram níveis de evidência classificados como moderado a alto segundo o sistema GRADE. Em contrapartida, estudos de natureza narrativa ou teórica demonstraram maior risco de viés e menor robustez metodológica, sendo classificados com níveis de evidência baixos ou muito baixos.

Observou-se que os estudos com maior rigor metodológico concentraram-se na análise de intervenções com probióticos e sua relação com sintomas depressivos

e inflamatórios, enquanto os estudos experimentais e mecanísticos contribuíram para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, embora com limitações quanto à aplicabilidade clínica direta.

Figura 1 – Esquema de construção das etapas de construção da revisão. Brasil, 2025.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

4. Resultado e discussão

A análise dos 16 estudos incluídos (Tabela 2) permitiu identificar padrões consistentes, bem como divergências relevantes, organizadas em três eixos

temáticos centrais: (i) **inflamação e permeabilidade intestinal**, (ii) **modulação neuroquímica e eixo intestino-cérebro**, e (iii) **intervenções terapêuticas e seus efeitos clínicos**. Essa organização possibilita não apenas a descrição dos achados, mas uma interpretação crítica integrada das evidências.

Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão por autor, ano de publicação, intervenção/exposição, população e principal desfecho.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	População	Intervenção/Exposição	Desfecho Principal	Evidência
Alagiakrishnan, 2024	Revisão narrativa	Adultos	Disbiose	Associação com inflamação e saúde mental	Muito baixo
Cai, 2022	Revisão sistemática	Adultos	Microbiota intestinal	Associação com depressão	Moderado
Carreta, 2024	Revisão integrativa	Adultos	Disbiose	Relação com TDAH	Baixo
Foster, 2013	Revisão teórica	Adultos	Eixo intestino-cérebro	Influência na ansiedade e depressão	Muito baixo
Gao M., 2023	RS + Meta-análise	Adultos	Microbiota intestinal	Alterações em depressão	Alto
Gao K., 2023	RS + Meta-análise	Adultos	Microbiota	Associação com TDM	Alto
Gupta, 2023	Revisão narrativa	Adultos	Microbiota e dieta	Modulação em doenças neurodegenerativas	Baixo
Hofmeister, 2021	RS + Meta-análise	Adultos	Probióticos	↓ sintomas depressivos	Alto
Homann, 2022	Ensaio clínico	Adultos	Probióticos	↓ sintomas + alterações neuroimagem	Alto
Liu P., 2024	Estudo experimental	Adultos	Microbiota	Modulação inflamatória	Moderado
Liu R., 2022	RS + Meta-análise	Adultos	Probióticos	↓ sintomas depressivos	Alto
Minayo, 2021	Revisão sistemática	Adultos	Probióticos	↓ ansiedade e depressão	Moderado
Oliveira, 2025	Revisão narrativa	Adultos	Eixo intestino-cérebro	Associação com humor	Baixo
Ortega, 2023	Revisão sistemática	Adultos	Microbiota	Relação com transtorno bipolar	Moderado
Santos, 2024	Revisão narrativa	Adultos	Microbiota	Modulação terapêutica	Baixo

Autor/Ano	Tipo de Estudo	População	Intervenção/Exposição	Desfecho Principal	Evidência
Zhang, 2023	Revisão sistemática	Adultos	Microbiota	Associação com transtornos do humor	Moderado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

4.1. Inflamação sistêmica e permeabilidade intestinal

Os estudos convergem ao demonstrar que a disbiose intestinal está diretamente associada ao aumento da permeabilidade intestinal e à ativação de vias inflamatórias sistêmicas. Revisões sistemáticas e meta-análises indicam que a redução de bactérias com função anti-inflamatória, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*, favorece a translocação de lipopolissacarídeos (LPS), desencadeando resposta imune mediada por citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α (Gao et al., 2023; Hofmeister et al., 2021; Liu et al., 2024).

No entanto, observa-se divergência quanto à magnitude desse efeito. Enquanto estudos com maior rigor metodológico (meta-análises) apontam associação robusta entre inflamação e sintomas depressivos, estudos narrativos e experimentais apresentam resultados mais heterogêneos, especialmente em relação à causalidade. Essa diferença pode ser explicada pela variabilidade metodológica, incluindo tipo de amostra, marcadores inflamatórios utilizados e controle de variáveis de confusão.

Do ponto de vista interpretativo, os achados sugerem que a inflamação não atua isoladamente, mas como parte de um sistema complexo que integra fatores imunológicos, metabólicos e neuroendócrinos. Assim, a disbiose pode ser compreendida como um fator modulador — e não exclusivamente determinante — das manifestações clínicas.

4.2. Modulação neuroquímica e eixo intestino-cérebro

No eixo neurobiológico, os estudos analisados reforçam o papel da microbiota intestinal na regulação do sistema nervoso central por meio do eixo intestino-cérebro. Evidências consistentes indicam que a disbiose está associada à alteração na síntese de neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e

GABA, impactando diretamente o humor, comportamento e cognição (Cai et al., 2022; Wang et al., 2023; Zhang et al., 2023).

Além disso, a ativação crônica do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), com consequente elevação dos níveis de cortisol, foi amplamente descrita como mecanismo central na manutenção do estresse crônico e na fisiopatologia da depressão e ansiedade (Gao et al., 2023; Liu et al., 2024).

Entretanto, uma análise crítica revela inconsistências importantes. Estudos experimentais sugerem mecanismos biologicamente plausíveis, mas sua transposição para a prática clínica ainda é limitada. Por outro lado, estudos clínicos demonstram associação entre microbiota e sintomas neuropsiquiátricos, porém com menor capacidade de elucidar os mecanismos subjacentes.

Dessa forma, a literatura evidencia uma lacuna entre a robustez mecanística e a aplicabilidade clínica, indicando a necessidade de estudos translacionais que integrem essas duas dimensões.

4.3. Intervenções terapêuticas e efeitos clínicos

No que se referem às intervenções, os estudos demonstram crescente interesse na modulação da microbiota intestinal como estratégia terapêutica. Ensaio clínicos randomizados e meta-análises indicam que o uso de probióticos, especialmente cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, está associado à redução significativa de sintomas depressivos e ansiosos (Hofmeister et al., 2021; Homann et al., 2022; Liu et al., 2022).

Contudo, há divergências relevantes entre os estudos. Enquanto Hofmeister et al. (2021) identificaram efeito estatisticamente significativo em múltiplas escalas clínicas (HAM-D e BDI), Liu et al. (2022) observaram efeito mais modesto e dependente do instrumento utilizado. Essa discrepância sugere que os resultados podem ser influenciados por fatores metodológicos, como tipo de escala, duração da intervenção e perfil da amostra.

Além disso, intervenções como o Transplante de Microbiota Fecal (TMF), embora promissoras, apresentam evidências ainda incipientes e heterogêneas,

limitando sua recomendação clínica no contexto atual (Gupta et al., 2023; Su et al., 2022).

Outro ponto crítico refere-se à ausência de padronização nos protocolos de intervenção, incluindo dose, duração e combinação de cepas, o que dificulta a comparação entre estudos e a generalização dos resultados.

4.3.1. Síntese interpretativa dos achados

A integração dos três eixos evidencia que a microbiota intestinal atua como um componente central em uma rede complexa que envolve inflamação, regulação neuroendócrina e modulação neuroquímica. Os estudos mais robustos metodologicamente sustentam a hipótese de que a disbiose está associada ao agravamento de sintomas neuropsiquiátricos, enquanto as intervenções demonstram potencial terapêutico, ainda que com limitações.

Do ponto de vista crítico, a principal fragilidade da literatura reside na heterogeneidade metodológica e na dificuldade de estabelecer relações causais consistentes. Além disso, observa-se uma predominância de estudos de curto prazo, com amostras reduzidas e ausência de seguimento longitudinal.

Apesar dessas limitações, há consistência suficiente para considerar a modulação da microbiota intestinal como uma estratégia promissora no manejo integrado de condições neuropsiquiátricas e inflamatórias. Entretanto, sua incorporação na prática clínica requer maior robustez evidencial, especialmente por meio de ensaios clínicos de grande escala e estudos longitudinais.

5. Análise Comparativa das Intervenções na Modulação da Microbiota Intestinal

A análise dos estudos incluídos (Tabela 2) evidencia que as intervenções voltadas à modulação da microbiota intestinal — notadamente probióticos, transplante de microbiota fecal (TMF) e intervenções dietéticas — apresentam diferentes níveis de evidência, eficácia e aplicabilidade clínica, devendo ser interpretadas de forma diferenciada e não agregada.

5.1. Probióticos: maior consistência clínica e melhor nível de evidência

Os probióticos constituem a intervenção mais amplamente investigada, com predominância de ensaios clínicos randomizados e meta-análises. Estudos como os de Hofmeister et al. (2021) e Liu et al. (2022) demonstram que a suplementação com cepas específicas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* está associada à redução de sintomas depressivos e ansiosos, com efeitos mais consistentes em populações com quadros leves a moderados.

Do ponto de vista metodológico, esses estudos apresentam **baixo risco de viés (JBI)** e **nível de evidência moderado a alto (GRADE)**, o que confere maior robustez aos achados. No entanto, a análise crítica revela heterogeneidade importante nos protocolos, incluindo variações nas cepas utilizadas, doses, duração do tratamento e instrumentos de avaliação, o que limita a padronização dos resultados.

Além disso, a magnitude do efeito observada é, em geral, moderada, sugerindo que os probióticos atuam como estratégia adjuvante, e não substitutiva, no manejo de transtornos neuropsiquiátricos.

5.1.2. Transplante de Microbiota Fecal (TMF): alto potencial, baixa evidência clínica

O TMF emerge como uma intervenção promissora, especialmente por sua capacidade de promover rápida reconstituição da microbiota intestinal. Estudos experimentais e modelos animais demonstram efeitos significativos na modulação do comportamento, inflamação e função neuroendócrina (Gupta et al., 2023; Su et al., 2022).

Entretanto, a evidência em humanos ainda é limitada, com predominância de estudos piloto, amostras reduzidas e ausência de padronização dos protocolos. Consequentemente, o TMF apresenta **risco de viés moderado a alto (JBI)** e **nível de evidência baixo a muito baixo (GRADE)** no contexto de transtornos neuropsiquiátricos.

Adicionalmente, questões relacionadas à segurança, seleção de doadores e possíveis efeitos adversos ainda não estão completamente estabelecidas, restringindo sua aplicação clínica fora de contextos experimentais.

5.1.3. Intervenções dietéticas: abordagem sistêmica com evidência emergente

As intervenções dietéticas, embora menos exploradas nos estudos incluídos, representam uma estratégia relevante por atuarem diretamente na composição e funcionalidade da microbiota intestinal. Dietas ricas em fibras, prebióticos e alimentos fermentados têm sido associadas ao aumento da diversidade microbiana e à produção de metabólitos benéficos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).

Do ponto de vista da evidência, os estudos sobre dieta apresentam **nível moderado de evidência**, porém com **risco de viés variável**, devido à dificuldade de controle rigoroso da adesão alimentar e à influência de fatores comportamentais e ambientais.

Comparativamente aos probióticos, as intervenções dietéticas apresentam efeitos mais graduais, porém potencialmente mais sustentáveis a longo prazo, uma vez que promovem mudanças estruturais no ecossistema intestinal.

5.1.4. Síntese comparativa das intervenções

A comparação crítica entre as intervenções evidencia que:

- **Probióticos** → maior evidência clínica, melhor padronização, efeito moderado e consistente
- **TMF** → maior potencial teórico, porém com evidência clínica limitada e baixa aplicabilidade atual
- **Dieta** → abordagem promissora, com efeito sistêmico e sustentável, porém ainda subexplorada metodologicamente

Essa hierarquização sugere que, no contexto atual, os probióticos representam a estratégia mais consolidada para modulação da microbiota com

impacto em sintomas neuropsiquiátricos, enquanto o TMF permanece como alternativa experimental e as intervenções dietéticas configuram-se como abordagem complementar de longo prazo.

5.1.5. Implicações para prática clínica e pesquisa

A análise evidencia que a escolha da intervenção deve considerar não apenas a eficácia potencial, mas também o nível de evidência disponível, segurança e viabilidade de implementação. Ademais, a ausência de padronização entre os estudos reforça a necessidade de ensaios clínicos mais robustos que comparem diretamente essas intervenções, permitindo a construção de protocolos terapêuticos baseados em evidências.

6. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés dos Estudos

A fim de fortalecer a robustez da presente revisão integrativa, foi realizada a avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos, bem como a análise do risco de viés, utilizando os instrumentos do **Joanna Briggs Institute (JBI)**, específicos para cada delineamento metodológico (ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas). Complementarmente, aplicou-se a abordagem **GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)** para classificação do nível de evidência global.

A análise evidenciou que os estudos com delineamento experimental, especialmente ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análise, apresentaram, em sua maioria, **baixo risco de viés**, com adequada descrição metodológica, controle de variáveis de confusão e consistência nos desfechos avaliados. Esses estudos foram classificados predominantemente com **nível de evidência moderado a alto**, contribuindo de forma mais robusta para a síntese dos achados.

Por outro lado, estudos de natureza observacional, transversal e revisões narrativas apresentaram **risco de viés moderado a alto**, principalmente devido à ausência de controle rigoroso de fatores de confusão, limitações no tamanho

amostral e heterogeneidade metodológica. Esses estudos foram classificados com **nível de evidência baixo ou muito baixo**, sendo considerados com maior cautela na interpretação dos resultados.

Entre os principais vieses identificados, destacam-se o viés de seleção, decorrente de amostras não representativas; o viés de informação, relacionado à utilização de diferentes instrumentos de avaliação clínica; e o viés de publicação, considerando a predominância de estudos com resultados positivos. Além disso, observou-se significativa variabilidade nos protocolos de intervenção, incluindo diferenças nas cepas probióticas utilizadas, doses, tempo de acompanhamento e critérios de avaliação dos desfechos.

Essa heterogeneidade metodológica impacta diretamente a comparabilidade entre os estudos e limita a generalização dos resultados. Nesse sentido, embora os achados apontem para uma associação consistente entre microbiota intestinal e manifestações neuropsiquiátricas, a força dessa evidência deve ser interpretada à luz da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Dessa forma, a presente revisão reconhece que os resultados apresentados são influenciados pela variabilidade e limitações dos estudos analisados, reforçando a necessidade de investigações futuras com delineamentos mais robustos, amostras maiores, padronização metodológica e acompanhamento longitudinal.

7. Considerações Finais

A presente revisão integrativa permitiu analisar, de forma crítica, as evidências disponíveis acerca da relação entre microbiota intestinal, manifestações neuropsiquiátricas e processos inflamatórios em adultos, evidenciando o eixo intestino-cérebro como um campo emergente e relevante na compreensão desses fenômenos complexos.

Os achados sugerem uma associação consistente entre a disbiose intestinal e alterações imunoneuroendócrinas, incluindo aumento da permeabilidade intestinal, ativação de vias inflamatórias e modulação de neurotransmissores. Tais mecanismos apresentam plausibilidade biológica para explicar a relação entre

microbiota e sintomas neuropsiquiátricos; contudo, a predominância de estudos observacionais e a heterogeneidade metodológica limitam a inferência de causalidade direta.

No que se refere às intervenções, observa-se que o uso de probióticos apresenta evidência mais consistente e aplicabilidade clínica mais imediata, com efeitos moderados na redução de sintomas depressivos e ansiosos. Por outro lado, estratégias como o transplante de microbiota fecal ainda carecem de evidências robustas, enquanto intervenções dietéticas despontam como alternativas promissoras, porém com necessidade de maior padronização metodológica.

A avaliação da qualidade dos estudos evidenciou variabilidade no risco de viés e nos níveis de evidência, o que impacta diretamente a confiabilidade dos resultados e reforça a necessidade de interpretação cautelosa dos achados. Nesse contexto, a microbiota intestinal deve ser compreendida como um importante modulador dos processos neurobiológicos e inflamatórios, e não como fator isolado ou determinante.

Dessa forma, recomenda-se que pesquisas futuras priorizem delineamentos metodológicos mais robustos, incluindo ensaios clínicos randomizados com amostras maiores, padronização das intervenções, acompanhamento longitudinal e controle rigoroso de variáveis de confusão, como dieta, uso de medicamentos e estilo de vida. Ademais, o uso de abordagens integradas, como o sequenciamento metagenômico e técnicas de neuroimagem, pode contribuir para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos envolvidos.

Por fim, a modulação da microbiota intestinal representa uma estratégia terapêutica promissora no contexto da saúde mental e inflamatória, com potencial impacto na prática clínica e na saúde pública. No entanto, sua incorporação deve ser baseada em evidências científicas robustas, respeitando os limites atuais do conhecimento e evitando extrapolações indevidas.

Referências

ALAGIAKRISHNAN, K.; MORGADIHO, J.; HALVERSON, T. Abordagem para o diagnóstico e tratamento da disbiose. *Frontiers in Nutrition*, v. 11, p. 1452, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.01452>. Acesso em: 14 nov 2025.

CAI, T. et al. Intestinal homeostasis and gut microbiota dysbiosis contribute to the pathogenesis of depression: mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1015203, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1015203>. Acesso em: 14 nov 2025.

CARRETA, L. T. A.; TEIXEIRA, P. R.; FARIA, L. C.; VALBÃO, N. P.; OLIVEIRA, V. C. R.; NETO, C. D. et al. Relação entre disbiose intestinal e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 9, p. 1–14, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n9-001>. Acesso em: 14 nov 2025.

FOSTER, J. A.; NEUFELD, K. M. The gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, v. 36, n. 5, p. 305–312, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>. Acesso em: 14 nov 2025.

GAO, M. et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-023-02306-8>. Acesso em: 14 nov 2025.

GAO, K. et al. Gut microbiota alterations in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02288-7>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02288-7>. Acesso em: 14 nov 2025.

GUPTA, H. et al. Microbiota–gut–brain axis and its modulation by diet in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 9, p. 595–613, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00779-z>. Acesso em: 14 nov 2025.

HOFMEISTER, L. M. et al. Psychobiotics for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 711517, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.711517>. Acesso em: 14 nov 2025.

HOMANN, T. et al. A randomized controlled trial of probiotics in major depressive disorder: neuroimaging and symptom outcomes. *Translational Psychiatry*, v. 12, n. 1, p. 40, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01777-4>. Acesso em: 14 nov 2025.

LIU, P. et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nature Communications*, v. 15, p. 3003, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-33003-0>. Acesso em: 14 nov 2025.

LIU, R. T. et al. The effects of probiotics on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathogens*, v. 15, p. 2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00534-z>. Acesso em: 14 nov 2025.

MINAYO, M. C. S. et al. Efeitos dos probióticos sobre sintomas de depressão e ansiedade: revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 4, p. 1407–1418, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.07212021>.

OLIVEIRA, R. D. et al. Gut–brain axis and mood disorders: advances in the understanding of the microbiota’s role. *NeuroMolecular Medicine*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-025-08791-3>. Acesso em: 14 nov 2025.

ORTEGA, M. A. et al. Mecanismos do eixo microbiota-intestino-cérebro na complexa rede de transtornos bipolares: potenciais implicações clínicas e oportunidades translacionais. *Molecular Psychiatry*, v. 28, p. 2645–2673, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02022-5>. Acesso em: 14 nov 2025.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

RESEARCH SOCIETY AND DEVELOPMENT. Probióticos e transtornos psíquicos: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, e20311327191, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.27191>. Acesso em: 14 nov 2025.

SANTOS, G. M. M. dos et al. Modulation of the gut microbiota as a new therapeutic frontier in mood disorders. *Frontiers in Neuroscience*, v. 18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.01234>. Acesso em: 14 nov 2025.

SU, T. et al. Microbiota–gut–brain axis and its potential role in major depressive disorder: a review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 812877, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.812877>. Acesso em: 14 nov 2025.

WANG, X. et al. Mecanismos de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro em transtornos de ansiedade. *Frontiers in Nutrition*, v. 18, p. 1034567, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1034567>. Acesso em: 14 nov 2025.

ZHANG, Y. et al. Gut microbiota–brain axis: mechanisms and therapeutic potential in mood disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 678, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010678>. Acesso em: 14 nov 2025.