Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

MICROBIOTA INTESTINAL NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO: INFLUÊNCIAS E MECANISMOS

GUT MICROBIOME ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION: INFLUENCES AND MECHANISMS

Sílvia Helena de Sousa Silva

Discente, Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Brasil

E-mail: silviasilva@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

Doutora em Promoção de Saúde, Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Brasil

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Resumo

Introdução: A depressão prejudica a qualidade de vida dos pacientes, afetando cerca de 300 milhões de pessoas no mundo. Requer manejo terapêutico qualificado, entretanto, frequentemente ocorre refratariedade em relação ao tratamento. Nas últimas décadas, descobriu-se influência do microbioma intestinal na fisiopatologia do transtorno, o que pode indicar caminhos para novas condutas terapêuticas. **Objetivo**: Determinar se o microbioma intestinal exerce influência sobre a fisiopatologia da depressão e quais os mecanismos envolvidos. **Metodologia**: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, executada em seis fases, na qual foram combinados os Descritores em Ciências de Saúde da seguinte forma *<<Depression AND Physiopathology AND "Gastrointestinal Microbiome" AND "Brain-Gut Axis">>. Essa estratégia foi utilizada nas bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *ProQuest Central* (ProQuest), *Dimensions* e *OpenAlex*, em que foram elegíveis, ao todo, 358 artigos, dos quais 15 foram elegidos para esta pesquisa. **Resultados**: Dos 15 estudos analisados, 100% apontaram que a microbiota exerce influência sobre a fisiopatologia da depressão, indicando sete mecanismos de influência principais, tendo sido o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e estresse o mais citado entre eles. **Conclusão**: A microbiota intestinal parece exercer significativa influência sobre a fisiopatologia da depressão, abrindo novas perspectivas para abordagens terapêuticas, sugerindo que a modulação desta microbiota pode ser uma estratégia promissora no tratamento desse transtorno. Entretanto, são necessários mais estudos para aprofundar a compreensão dessa relação e validar novas abordagens.
Palavras-chave: Eixo encéfalo-intestino; Interações entre Hospedeiro e Microrganismos; Microbiota; Transtorno depressivo.

Abstract

Introduction: Depression impairs patients' quality of life, affecting approximately 300 million people

worldwide. It requires qualified therapeutic management, however, treatment often encounters refractoriness. In recent decades, the influence of the gut microbiome on the disorder's pathophysiology has been discovered, which may indicate paths for new therapeutic approaches. **Objective:** To determine whether the gut microbiome influences the pathophysiology of depression and what mechanisms are involved. **Methodology:** This is an integrative literature review, conducted in six phases, in which Health Sciences Descriptors were combined as follows: <<Depression AND Physiopathology AND "Gastrointestinal Microbiome" AND "Brain-Gut Axis">>. This strategy was used in the databases U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ProQuest Central (ProQuest), Dimensions, and OpenAlex, where a total of 358 articles were eligible, of which 15 were selected for this research. **Results:** Of the 15 studies analyzed, 100% indicated that the microbiota influences the pathophysiology of depression, pointing to seven main mechanisms of influence, with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and stress being the most cited among them. **Conclusion:** The gut microbiota seems to have a significant influence on the pathophysiology of depression, opening new perspectives for therapeutic approaches, suggesting that modulating this microbiota could be a promising strategy in the treatment of this disorder. However, further studies are needed to deepen the understanding of this relationship and validate new approaches.
Key words: Brain-Gut Axis; Host Microbial Interactions; Microbiota; Depressive Disorder.

1. Introdução

Estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela depressão, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2017), o que representa, em média, 1 a cada 26 pessoas no planeta. Tendo em vista que cerca de 30% dos pacientes são refratários aos tratamentos convencionais disponíveis (Sarin; Del Porto, 2009), são cruciais pesquisas que contemplem outras perspectivas para que sejam desenvolvidos tratamentos alternativos eficazes.

De acordo com a versão mais atual do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5-TR), a depressão é caracterizada por um estado mental persistente de humor deprimido e/ou de anedonia, ou seja, perda de interesse ou prazer em atividades diárias, e que causa níveis variados de disfunção social e profissional. Nomeia diversos transtornos depressivos, sendo o Transtorno Depressivo Maior (TDM) a sua apresentação clássica (American Psychiatric Association, 2023).

A compreensão da fisiopatologia da depressão é desafiadora, pois os quadros depressivos são diversos e sua origem é amplamente variada. A relação entre a microbiota intestinal e a depressão é influenciada pelo estresse, pela desregulação da resposta imunológica e pelas mudanças na liberação de neurotransmissores e de outras moléculas sinalizadoras no intestino (Młynarska *et al*., 2022).

A microbiota intestinal humana, composta por uma variedade de micróbios, como bactérias, arquea, eucariontes, vírus e parasitas, supera em número as células somáticas e germinativas do corpo por um fator de dez, estimando-se que esse conjunto de microrganismos pese cerca de 1 kg (Młynarska *et al*., 2022). Além disso, exerce funções vitais, incluindo a digestão e absorção dos alimentos da dieta, protegendo o Trato Gastrointestinal (TGI) contra invasores patogênicos e produzindo vitaminas cruciais para a saúde geral do corpo, como o ácido fólico e a vitamina K (Chang; Wei; Hashimoto, 2022).

O Eixo Intestino-cérebro é um sistema bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o TGI, formando uma rede que comporta sinais químicos, neurais e imunológicos (Chang; Wei; Hashimoto, 2022). Por ser um sistema bidirecional, deduz-se que tanto o SNC influencia no TGI quanto o contrário. O Eixo é considerado como uma nova perspectiva com potencial para novas abordagens terapêuticas para a depressão.

Experimento conduzido por Hoban *et al*. (2016) indicou que a redução da microbiota intestinal em ratos na fase adulta leva a prejuízos na memória espacial, ao aumento na sensibilidade visceral e à intensificação de comportamentos semelhantes à depressão.

Ademais, Kelly *et al.* (2016) demonstraram, por meio do transplante da microbiota de ratos deprimidos para modelos saudáveis, que as bactérias comensais intestinais estão associadas à depressão, podendo induzir mudanças neurocomportamentais nestes animais e resultando em comportamentos depressivos nos receptores.

Peirce e Alviña (2019) revelam, ainda, que o estresse emocional causa pró-inflamação e aumento de citocinas, podendo esta inflamação chegar ao cérebro e gerar consequências para a saúde mental. Em contrapartida, este estudo indica que o uso de probióticos (micróbios consumíveis) e de prebióticos (fibra alimentar que nutre os micróbios intestinais) tem demonstrado efeitos benéficos na resposta ao estresse.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo identificar se a microbiota intestinal exerce influência sobre a fisiopatologia do transtorno depressivo e quais os mecanismos envolvidos nesta interação, uma vez que, cada

vez mais, torna-se evidente a necessidade de busca por novas alternativas para o seu tratamento, tendo em vista a sua extensão e as suas consequências na vida dos portadores, bem como de seus familiares.

2. Metodologia

Este estudo se trata de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), que consiste na reunião de evidências de pesquisas com resultados prévios sobre um determinado objeto de estudo ou problemática para possibilitar um conhecimento mais vasto sobre um fenômeno específico (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

Na execução deste estudo, foram seguidas as seis etapas preconizadas pelos autores outrora citados, a saber: 1) Formulação das questões norteadoras, 2) Definição dos descritores, das bases de dados e da estratégia de busca, 3) Identificação dos estudos selecionados e pré-selecionados, 4) Categorização dos estudos selecionados, 5) Análise e discussão dos dados coletados e 6) Apresentação e síntese da revisão.

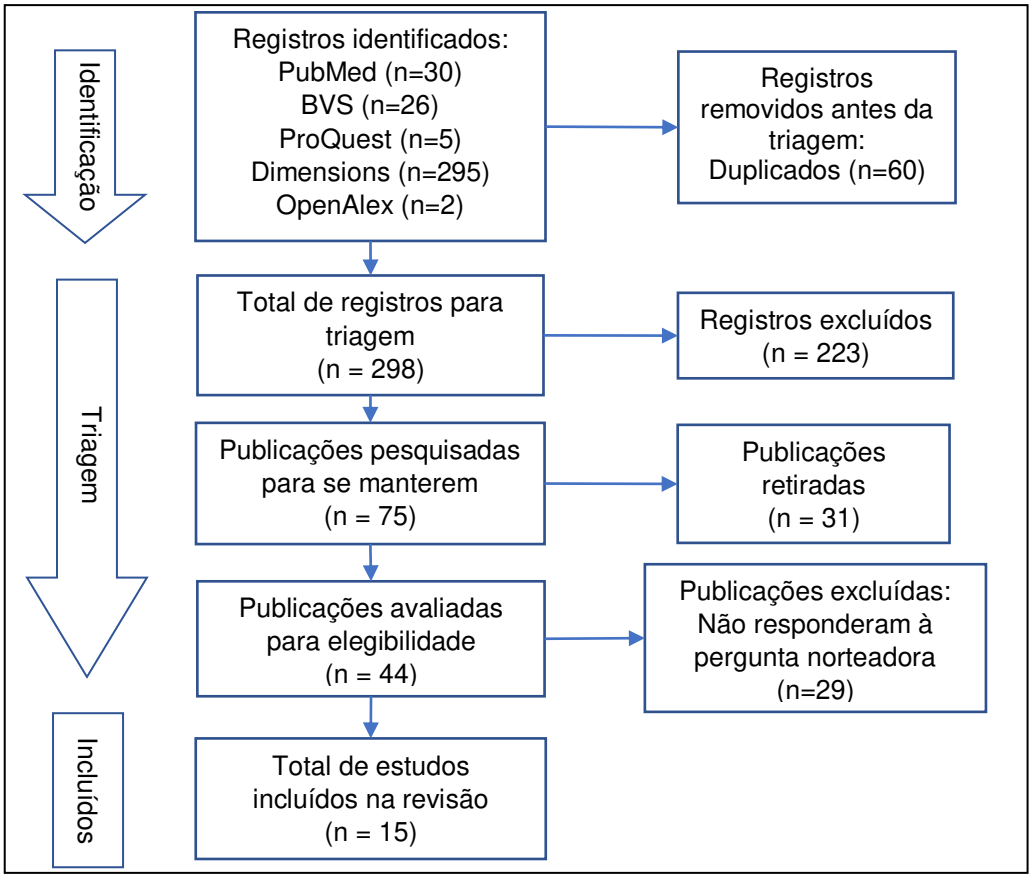
A primeira etapa foi fundamentada na determinação das questões norteadoras: "O microbioma intestinal exerce influência na fisiopatologia dos transtornos depressivos? Quais os possíveis mecanismos?" Na fase seguinte, foi formulada a estratégia de busca com base na combinação entre Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e do operador booleano (AND) – *Depression AND Physiopathology AND "Gastrointestinal Microbiome" AND "Brain-Gut Axis"* – utilizada nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *ProQuest Central* (ProQuest), *Dimensions* e *Open Alex*.

A pesquisa foi realizada, ainda, em outras bases de dados bibliográficas, porém sem obtenção de registros. Foram elas: *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), ScienceDirect, *Wiley Online Library*, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Scinapse, *Psychiatry Online*, Medline Plus e *Cochrane Library*.

Na terceira etapa, foi realizada a seleção dos estudos que responderam às questões norteadoras, sendo analisados, inicialmente, 358 trabalhos, dos quais 30 foram extraídos da base PubMed, 26 da BVS, 6 do ProQuest, 295 da *Dimensions* e 2 do *OpenAlex*. Depois, foi utilizada a plataforma RAYYAN (Ouzzani *et al.*, 2016) para organizar os artigos, por meio da qual foram excluídas 60 pesquisas por duplicação de dados. Foi selecionado "artigo científico" como único filtro no momento da busca. Dos 298 estudos pré-selecionados restantes, um total de 15 trabalhos foram correspondentes à especificidade requerida (Figura 1). Esta revisão foi conduzida seguindo os padrões *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021).

Figura 1: Fluxograma de triagem e determinação dos estudos selecionados.
Fonte: Elaborado pelas autoras, 2024.

A quarta fase de constituição desta revisão integrativa correspondeu à categorização dos artigos selecionados a partir da utilização de um quadro



desenvolvido no Microsoft Word. Foram avaliadas as seguintes variáveis: autores, título, idioma, país, periódico, tipo de estudo e base de dados.

Na quinta e sexta etapas foi realizada uma análise crítica, buscando-se compreender a relevância do tema e as implicações dos resultados dos estudos selecionados para estudos vindouros.

3. Resultados

De acordo com a busca, no quadro 1 é possível constatar que o tipo de estudo que prevaleceu foi a revisão de literatura, representando 86,6% (n=13). Dos 15 artigos analisados, 100,0% são de língua inglesa. Quanto ao período de publicação, a partir de 2016, todos os anos foi publicada alguma pesquisa, tendo sido o ano de 2021 o que apresentou maior quantidade de artigos acerca do tema (20,0%; n=3). No que diz respeito às bases de dados, 60,0% (n=9) dos estudos foram extraídos da base de dados *Dimensions*. Além disso, não houve repetição de revistas.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2024.

Autores ano	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de estudo	Base de dados
Arneth (2018)	*Gut–brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function*	Inglês Reino Unido	*Postgraduate Medical Journal*	Revisão da Literatura	Dimensions
Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017)	*Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders*	Inglês Espanha	*World Journal of Gastroenterology*	Revisão de Literatura	Pubmed
Chen *et al.* (2021)	*Assessing the effect of interaction between C-reactive protein and gut microbiome on the risks of anxiety and depression*	Inglês China	*Molecular Brain*	Ensaio clínico	Pubmed
Flux e Lowry	*Finding intestinal*	Inglês	*Neurobiology of*	Revisão da	Dimensions

(2019)	*fortitude - Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience*	EUA	*disease*	Literatura	
Fried *et al.* (2021)	*Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders*	Inglês França	*Neuropharmacology*	Revisão da Literatura	Dimensions
Halverson e Alagiakrishnan (2020)	*Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders*	Inglês Canadá	*Annals of Medicine*	Revisão Bibliográfica	Dimensions
Kelly *et al.* (2016)	*Brain-Gut-Microbiota axis: Challenges for Translation in Psychiatry*	Inglês Irlanda	*Annals of Epidemiology*	Revisão da Literatura	Dimensions
Knuesel e Mohajeri (2022**)**	*The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder*	Inglês Suíça	*Nutrients*	Revisão Sistemática	Pubmed
Lai *et al.* (2019)	*Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients*	Inglês Reino Unido	*Psychological Medicine*	Ensaio Clínico Randomizado	Dimensions
Liang (2018)	*Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis*	Inglês China	*International Journal of Molecular Sciences*	Revisão de Literatura	Pubmed
Reyes-Martínez (2023)	*Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression The Vicious Circle*	Inglês Itália	*Journal of Integrative Neuroscience*	Revisão da Literatura	Pubmed
Rieder *et al.* (2017)	*Microbes and mental health - A review*	Inglês EUA	*Brain, Behavior and Immunity*	Revisão a Literatura	Dimensions
Schiopu *et al.*	*Functional Gastrointestinal*	Inglês Romênia	*Microorganisms*	Revisão da Literatura	OpenAlex

(2022)	*Disorders with Psychiatric Symptoms: Involvement of the Microbiome–Gut–Brain Axis in the Pathophysiology and Case Management*				
Sherwin *et al.* (2016)	*A gut (microbiome) feeling about the brain*	Inglês Irlanda	*Curr Opin Gastroenterol*	Revisão da Literatura	Dimensions
Slyepchenko *et al.* (2016)	*Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet - Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities*	Inglês Canadá	*Psychotherapy and Psychosomatics*	Revisão da Literatura	Dimensions

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2024.

Na categorização dos artigos selecionados, explicitada no quadro 2, foi visto que todos os estudos (100,0%) apontaram que o microbioma exerce influência sobre a fisiopatologia da depressão. No que diz respeito aos mecanismos desta influência, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) foi o mais citado (86,6%; n=13), seguido pelo metabolismo do triptofano e nervo vago, ambos com 73,3% (n=11).

Quadro2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

Categorias	Subcategorias	Autores/ano	N	%
Influência do microbioma intestinal sobre a fisiopatologia da depressão	Sim	Arneth (2018) Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017) Chen *et al.* (2021) Flux; Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Lai *et al.* (2019) Liang (2018) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Rieder *et al.* (2017) Schiopu *et al.* (2022)	15	100,0

		Sherwin *et al.* (2016) Slyepchenko *et al.* (2016)		
	Não	-	-	0
Mecanismos de influência	Metabolismo do triptofano	Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017) Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Lai *et al.* (2019) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Rieder *et al.* (2017) Schiopu *et al.* (2022) Sherwin *et al.* (2016) Slyepchenko *et al.* (2016)	11	73,3
	Dieta	Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Liang (2018) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Schiopu *et al.* (2022) Slyepchenko *et al.* (2016)	9	60,0
	Eixo HPA e estresse	Arneth (2018) Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017) Chen *et al.* (2021) Flux e Lowry (2019) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Liang (2018) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Rieder *et al.* (2017) Schiopu *et al.* (2022) Sherwin *et al.* (2016) Slyepchenko *et al.* (2016)	13	86,6
	Citocinas inflamatórias	Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Liang (2018) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Sherwin *et al.* (2016) Slyepchenko *et al.* (2016)	9	60,0
	Nervo Vago	Arneth (2018) Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017) Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Rieder *et al.* (2017) Schiopu *et al.* (2022) Sherwin *et al.* (2016)	11	73,3
	Permeabilidade	Chen *et al.* (2021)	10	66,6

	intestinal	Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Kelly *et al.* (2016) Knuesel e Mohajeri (2022) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Schiopu *et al.* (2022) Sherwin *et al.* (2016) Slyepchenko *et al.* (2016)		
	Ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs).	Cenit, Sanz e Codoñer-Franch (2017) Chen *et al.* (2021) Flux e Lowry (2019) Fried *et al.* (2021) Halverson e Alagiakrishnan (2020) Knuesel e Mohajeri (2022) Reyes-Martínez *et al.* (2023) Sherwin *et al.* (2016)	8	53,3

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2024.

4. Discussão

Dentre as diversas formas atualmente discutidas pelas quais o microbioma intestinal influencia na fisiopatologia da depressão, destacaram-se o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e estresse, o nervo vago e o metabolismo do triptofano, seguidos da permeabilidade intestinal, citocinas inflamatórias, dieta e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). Entretanto, estas vias complementam umas às outras.

Sobre a via de influência do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, pesquisas com camundongos livres de germes demonstraram que a microbiota desempenha papel no desenvolvimento deste eixo, afetando a resposta ao estresse, uma vez que estes animais cresceram em um ambiente estéril desde o nascimento e mostraram uma atividade aumentada do eixo HPA, com elevações nos níveis de hormônio adenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona quando expostos a estressores. No entanto, essa hiperatividade do eixo HPA é revertida e normalizada após a introdução de bactérias comensais provenientes de camundongos controle saudáveis (Cenit; Sanz; Condoñer-Franch, 2017; Collins; Kassam; Bercik, 2013).

Outras evidências atuais indicam que condições pró-inflamatórias, desencadeadas pelo estresse, podem alterar a composição da microbiota do intestino e influenciar na neurobiologia da depressão (Kelly *et al.*, 2016; Jonhston *et al.*, 2023), bem como comprometer a barreira intestinal, resultando no fenômeno conhecido como "intestino permeável" (Chen *et al.*, 2021; Halverson;

Alagiakrishnan, 2020; Sherwin *et al.*, 2016). Isso ocorre porque hormônios neuroendócrinos como o cortisol podem elevar a permeabilidade intestinal, provocando a expansão dos complexos juncionais (Rieder *et al.*, 2017) e facilitando a translocação de citocinas inflamatórias e de bactérias patogênicas (Slyepchenko *et al.*, 2016), bem como a entrada de lipopolissacarídeos (LPS) no plasma.

O LPS é um elemento estrutural encontrado na parede celular de bactérias gram-negativas, identificado pelo receptor transmembrana *Toll-Like Receptor* 4 (TLR4). Quando se liga ao TLR4, desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta em aumento significativo da produção de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas inflamatórias (Seady, 2023; Zhang *et al.*, 2020).

As citocinas inflamatórias, citadas por 60,0% dos artigos, podem alcançar o cérebro via corrente sanguínea, sistema linfático ou nervo vago, além de afetarem a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) (Halverson; Alagiakrishnan, 2020), o que demonstra a intricada relação entre as vias de influência avaliadas nesta pesquisa. Por meio do nervo vago, a microbiota intestinal pode influenciar processos como a produção de precursores metabólicos, neurotransmissores e de metabólitos ativos (Arneth, 2018).

Dentro do intestino, o sistema nervoso entérico (SNE) é uma extensa rede de neurônios que intercambia neurotransmissores com o SNC, utilizando o nervo vago como a principal via de comunicação (Reyes-Martínez *et al.*, 2023), o qual ocupa o segundo lugar – juntamente ao metabolismo do triptofano – entre as vias de influência mencionadas. A parte aferente do nervo vago estabelece uma ligação entre o TGI e áreas do SNC responsáveis pela modulação das emoções. Esse nervo é capaz de identificar mudanças na microbiota intestinal através dos metabólitos gerados por bactérias ou micróbios localizados nas células enterocromafins e enteroendócrinas (Fim *et al.*, 2023).

Já no que diz respeito à via de influência do metabolismo do triptofano, Flux e Lowry (2020) afirmaram que a disponibilidade de triptofano livre, disponível na corrente sanguínea, é importante para o SNC, uma vez que este aminoácido atua como precursor do neurotransmissor serotonina. Afirmaram, ainda, que os metabólitos derivados do triptofano podem exercer um efeito significativo na função neural, tornando as bactérias metabolizadoras deste fundamentais na modulação

do SNC.

Estudo com modelos de roedores mostrou que o transplante fecal de pacientes deprimidos para camundongos livres de germes resultou em um aumento dos sintomas depressivos nesses animais. Dentre os diversos fatores que podem ser considerados, a via da serotonina se destacou como uma opção, dado que, além de neurônios, receptores de serotonina são encontrados no sistema nervoso entérico (SNE) (Fried *et al.*, 2021), sendo aproximadamente 90% da serotonina circulante no corpo produzida nas células enterocromafins do TGI (Rieder *et al.*, 2017).

Lai *et al.* (2019), em pesquisa, fizeram sequenciamento metagenômico em amostras de fezes de 26 pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) e de 29 controles saudáveis. Nessa investigação, foram utilizados métodos e algoritmos para identificar características da microbiota intestinal que poderiam servir como biomarcadores para o TDM, além de analisar a via do triptofano. Os resultados sugerem que a microbiota intestinal e a via de biossíntese e metabolismo do triptofano microbiano (MiTBamp) relacionadas ao intestino podem estar envolvidas na fisiopatologia do TDM, já que foram encontradas deficiências no MiTBamp intestinal nos pacientes depressivos. Ademais, a quantidade de bactérias do filo *Bacteoidetes* foi reduzida em comparação com o grupo controle e as do filo *Actinobacteria* foi significativamente aumentada, ao passo que gêneros específicos, como *Bifidobacterium*, tiveram seus níveis aumentados, tendo potencial para serem biomarcadores da TDM.

Por outro lado, Fried *et al.* (2021) apontaram que no microbioma de indivíduos depressivos há aumento da população de *Bacteoidetes* e de *Proteobacteria*, e uma redução de *Firmicutes*, enquanto Slyepchenko *et al.* (2016) afirmaram abundância relativa desses três filos. Mesmo diante de resultados paradoxais, esses autores apontam que a composição da microbiota intestinal de indivíduos com depressão apresenta diferenças significativas em relação à de pessoas saudáveis.

Além disso, algumas cepas de *Bifidobacterium* que são empregadas como probióticos mostraram redução nas pontuações em escalas de ansiedade e depressão após uso contínuo (Messaoudi *et al.*, 2011). De acordo com estes

autores, os achados sugerem que a microbiota intestinal tem influência no estresse, na ansiedade e na depressão.

Em consonância com esta proposta, ensaio clínico feito por Chen *et al.* (2018) comparou a microbiota intestinal entre 10 pacientes com TDM e 10 controles saudáveis. Como resultado, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para os filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Além disso, 16 famílias bacterianas foram significativamente diferentes entre TDM e os controles saudáveis.

A eficácia das cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em condições de depressão se justifica porque essas espécies podem atuar como reguladoras da atividade excessiva dos neurônios em regiões como amígdala, hipocampo e hipotálamo, ajudando a manter o equilíbrio intestinal. Além disso, baixam os níveis de hormônios relacionados ao estresse (Schiopu *et al.*, 2022).

Ainda nesse contexto, um estudo feito por Chen *et al.* (2021) avaliou a interação entre a Proteína C-reativa (PCR) e o microbioma intestinal em riscos de depressão e de ansiedade. Os resultados apoiam o efeito significativo desta interação e identificaram vários táxons associados ao risco de depressão e sua gravidade, como *Ruminococcaceae, Akkermansia, Lactobacillales* e *Coprococcus*.

Ademais, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), os quais são produzidos pela microbiota por fermentação da fibra alimentar, têm propriedades neuroativas, representados principalmente pelo butirato, acetato e propionato (Cenit; Sanz; Condoñer-Franch, 2017; Fried *et al.*, 2021; Knuesel; Mohajeri, 2021) e sua produção diminuída tem sido associada à disfunção e ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal (Faraj; Takanti; Tavakoli, 2021). Também, os AGCCs apresentam atividade antiinflamatória e imunomoduladora, além de agirem na regulagem da permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (BHE) (Chen *et al.*, 2021).

Por fim, há que se considerar a dieta, pois exerce influência sobre a microbiota intestinal. Aquelas consideradas não saudáveis, como a ocidental, marcada pelo consumo alimentos refinados e industrializados, além de serem ricas em gordura saturada, açúcar e aditivos, comprometem a microbiota e, consequentemente, o eixo microbiota-intestino-cérebro, elevando o risco de

desenvolver um fenótipo depressivo (Liang *et al.*, 2018).

Para Da Silva *et al.* (2021) e Slyepchenko *et al.* (2016) uma dieta rica em gorduras está mais associada ao estresse e a sintomas de ansiedade. Ainda, afirmaram que a alimentação afeta a composição da microbiota, que atua diretamente nos mecanismos associados ao sistema límbico, região cerebral fundamental na regulação do humor, pois promove a liberação de hormônios que ativam áreas centrais.

Salienta-se que, embora tenham sido citados vários mecanismos distintos que influenciam a fisiopatologia da depressão, é importante reconhecer que eles não atuam isoladamente, pois se interconectam e se influenciam mutuamente, criando uma rede complexa e unificada.

Apesar dos achados relevantes, há que se considerar as limitações desta pesquisa. Cita-se, inicialmente, a escassez de estudos em humanos, bem como a dificuldade de comparação entre os artigos selecionados devido às diferenças de critérios de inclusão e de exclusão, de métodos de análise e de população. Além disso, a predominância de revisões de literatura (86,6%) pode indicar uma falta de estudos mais robustos, como ensaios clínicos, que validem as propostas apresentadas.

5. Conclusão

Os achados desta pesquisa revelam que a microbiota intestinal exerce possível influência sobre a fisiopatologia do transtorno depressivo por meio de mecanismos como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e estresse, o nervo vago, o metabolismo do triptofano, dentre outros. Tais mecanismos se conectam, formando uma única e intricada relação que se vincula diretamente ao eixo intestino-cérebro, provocando alterações orgânicas que impactam no comportamento dos indivíduos.

Apesar do resultado abrir caminho para uma possível nova abordagem terapêutica, como o uso de probióticos, ainda são necessários estudos mais robustos que explorem esses mecanismos para validação das conclusões apresentadas em humanos.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais**: DSM-5-TR. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ARNETH, B. M. Gut–brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function. **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1114, p. 446-452, 2018.

CENIT, M. C.; SANZ, Y.; CODOÑER-FRANCH, P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 30, p. 5486, 2017.

CHANG, L.; WEI, Y.; HASHIMOTO, K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin**, v. 182, p. 44-56, 2022.

CHEN, Y. *et al*. Assessing the effect of interaction between C-reactive protein and gut microbiome on the risks of anxiety and depression. **Molecular Brain**, v. 14, p. 1-8, 2021.

CHEN, Z. *et al*. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. **Neuroreport**, v. 29, n. 5, p. 417-425, 2018.

COLLINS, S. M.; KASSAM, Z.; BERCIK, P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 240-245, 2013.

DA SILVA, B. M. F. *et al*. Associação da microbiota intestinal com o transtorno da ansiedade e depressão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e45210414316-e45210414316, 2021.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de La Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

FARAJ, LT Janine; TAKANTI, LT Varun; TAVAKOLI, Hamid R. The gut-brain axis: Literature overview and psychiatric applications. **Federal Practitioner**, v. 38, n. 8, p. 356, 2021.

FIM, G. M. *et al*. Análise comparativa do eixo intestino-cérebro: relação entre disbiose e depressão. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 704-717, 2023.

FLUX, M. C.; LOWRY, C. A. Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. **Neurobiology of Disease**, v. 135, p. 104578, 2020.

FRIED, S. *et al.* Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. **Neuropharmacology**, v. 197, p. 108721, 2021.

HALVERSON, T.; ALAGIAKRISHNAN, K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. **Annals of Medicine**, v. 52, n. 8, p. 423-443, 2020.

HOBAN, A. E. *et al*. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat. **Neuroscience**, v. 339, p. 463-477, 2016.

JOHNSTON, J. N. *et al*. Inflammation, stress and depression: an exploration of ketamine's therapeutic profile. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 4, p. 103518, 2023.

KELLY, J. R. *et al*. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. **Annals of Epidemiology**, v. 26, n. 5, p. 366-372, 2016.

KELLY, J. R. *et al.* Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, v. 82, p. 109-118, 2016.

KNUESEL, T.; MOHAJERI, M. H. The role of the gut microbiota in the development and progression of major depressive and bipolar disorder. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 37, 2021.

LAI, W. *et al*. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 1, p. 90-101, 2021.

LIANG, S. *et al.* Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1592, 2018.

MESSAOUDI, M. *et al*. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 5, p. 755-764, 2011.

MŁYNARSKA, E. *et al*. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1921, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Depressão**. Brasília, DF: OPAS, 2017.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, p. 1-10, 2016.

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, 2021.

PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 10, p. 1223-1241, 2019.

REYES-MARTÍNEZ, S. *et al*. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 65, 2023.

RIEDER, R. *et al*. Microbes and mental health: A review. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 66, p. 9-17, 2017.

SARIN, L. M.; DEL PORTO, J. A. Antipsicóticos atípicos na depressão refratária. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, p. 73-78, 2009.

ȘCHIOPU, C. G. *et al*. Functional gastrointestinal disorders with psychiatric symptoms: involvement of the microbiome–gut–brain axis in the pathophysiology and case management. **Microorganisms**, v. 10, n. 11, p. 2199, 2022.

SEADY, M. P. Investigação do papel da curcumina na neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo. 2023.

SHERWIN, E. *et al*. A gut (microbiome) feeling about the brain. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 32, n. 2, p. 96-102, 2016.

SLYEPCHENKO, A. *et al*. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 86, n. 1, p. 31-46, 2016.

ZHANG, J. *et al*. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after

lipopolysaccharide administration. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 186, 2020.