

O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da depressão: Protocolo de revisão de escopo

The role of the intestinal microbiota in the development of depression: Scoping review protocol

El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la depresión: Protocolo de revisión del alcance

Recebido: 31/01/2024 | Revisado: 20/02/2024 | Aceitado: 23/02/2024 | Publicado: 26/02/2024

Raissa Fiorese Procópio Faim

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0740-8535>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
E-mail: raissa.procopio@gmail.com

Gustavo Henrique Tinen

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8031-6780>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
Email: gustavotinen02@gmail.com

Isabelle de Genaro Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4651-4772>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
Email: isabellegenaro@gmail.com

Evandro Delmondez Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-0478>
Centro universitário UNIEURO, Brasil
E-mail: delmondezevandro@gmail.com

Maria Clara Gonçalves Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4212-3668>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
E-mail: mclararocha99@hotmail.com

Kamilly Lima do Vale

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7601-1718>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
E-mail: Kamillylimavale@gmail.com

Luan Diego Marques Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7680-3091>
Centro Universitário UNIEURO, Brasil
E-mail: luan004104@unieuro.com.br

Resumo

O presente trabalho se trata de um protocolo de revisão de escopo sobre o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da depressão. Seu objetivo foi identificar a relação da microbiota intestinal com a disbiose causada pela depressão. Teve como base a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI), e foi norteado pela questão de revisão nos termos do modelo conceitual: População, Conceito e Contexto - PCC. O estudo será realizado de acordo com as bases de dados Lilacs, Google Acadêmico e Pubmed. A autora desenvolverá uma tabela no software GoogleDocs para extração e organização de dados. A identificação dos dados será realizada no software Rayyan® por dois grupos de revisores independentes e um revisor. Os resultados serão exibidos em um diagrama de fluxo, enfatizando o processo de pesquisa e incluindo: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão da literatura estudada.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Depressão; Eixo intestino-cérebro; Inflamação.

Abstract

The present work is a scoping review protocol on the role of the intestinal microbiota in the development of depression. Its objective was to identify the relationship between the intestinal microbiota and dysbiosis caused by depression. It was based on the methodology of the Joanna Briggs Institute (JBI), and was guided by the review question in terms of the conceptual model: Population, Concept and Context - PCC. The study will be carried out according to the Lilacs, Google Scholar and Pubmed databases. The author will develop a table in the GoogleDocs software for extracting and organizing data. Data identification will be carried out in the Rayyan® software by two groups of independent reviewers and a reviewer. The results will be displayed in a flow diagram, emphasizing the research process and including: identification, screening, eligibility and inclusion of the studied literature.

Keywords: Gut microbiota; Depression; Gut-brain axis; Inflammation.

Resumen

El presente trabajo es un protocolo de revisión del alcance del papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la depresión. Su objetivo fue identificar la relación entre la microbiota intestinal y la disbiosis provocada por la depresión. Se basó en la metodología del Joanna Briggs Institute (JBI), y estuvo guiado por la pregunta de revisión en términos del modelo conceptual: Población, Concepto y Contexto - PCC. El estudio se realizará según las bases de datos Lilacs, Google Scholar y Pubmed. El autor desarrollará una tabla en el software GoogleDocs para extraer y organizar datos. La identificación de datos se llevará a cabo en el software Rayyan® por dos grupos de revisores independientes y un crítico. Los resultados se mostrarán en un diagrama de flujo, enfatizando el proceso de investigación e incluyendo: identificación, selección, elegibilidad e inclusión de la literatura estudiada.

Palabras clave: Microbiota intestinal; Depresión; Eje intestino-cerebro; Inflamación.

1. Introdução

De acordo com Esteves (2006), a depressão é caracterizada como um transtorno de humor que modifica a percepção e as atitudes do sujeito sobre si mesmo ou sobre o mundo, enxergando os problemas como grandes catástrofes e de forma muito mais melancólica que a percepção típica. A depressão caracteriza uma patologia que varia de sintomas muito subjetivos a uma alteração grave no sistema nervoso central, que traz sintomas descritos como apatia, irritabilidade, tristeza, perda de interesse, desolação, ideias agressivas e múltiplas queixas somáticas como insônia, fadiga e exaustão (Esteves, 2006; Orsolini et al., 2022; Ratto, 2020).

No que diz respeito à relação da microbiota intestinal, torna-se extremamente pertinente esclarecer conceitos importantes, principalmente o conhecimento a respeito dos mecanismos e definições a respeito do tema.

Existe um complexo ecossistema que compõe o corpo humano, na qual a grande parte são de origem microbiana, sem relação com a origem das células humanas no processo evolutivo e por essa razão, o nome da área mais colonizada do trato gastrointestinal recebe o nome de microbiota (Landeiro, 2016).

O início do desenvolvimento da microbiota ocorre logo após o nascimento e perdura durante o período da lactação. O momento de estabilização desse processo de desenvolvimento ocorre quando inicia-se a ingestão de alimentos sólidos pelo lactente. Vários fatores interferem nesse processo, em que é possível citar a cultura, geografia, consumo de probióticos e uso de antibióticos como bons exemplos de intervenções (Bergstrom, 2014; Yatsunenko et al., 2012).

Segundo Lozupone (2012) e Sonnenburg (2016), a microbiota intestinal possui uma alta capacidade de regeneração, de tal forma que caso haja alguma alteração no microbioma, esta consegue, por vezes, retornar ao seu estado anterior devido a sua resiliência a estímulos sofridos em curto período de tempo.

A relevância da microbiota se estende desde a manutenção da homeostase intestinal e da integridade da mucosa, controle de proliferação de bactérias e distribuição de gordura até um dos maiores potenciais de desenvolvimento do sistema imune inato e adquirido (Landeiro, 2016; Andersson, 2020).

A microbiota intestinal tem influência na ação do eixo intestino-cérebro podendo modificar as funções cerebrais e até o próprio comportamento do indivíduo. Esse eixo consiste em um sistema que apresenta duas direções na sua comunicação e envolvem o sistema nervoso entérico (SNE), o nervo vago, o sistema nervoso simpático e parassimpático, o sistema endócrino e o imune (Bercik et al., 2012; Andersson, 2020). Deste modo, percebe-se que a alteração da microbiota intestinal pode alterar os circuitos neuronais, causando patologias como a depressão, que está associada a mudanças na microbiota do indivíduo (Bizarro et al., 2020).

Sabe-se que os bacilos *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* e *Lactobacillus plantarum*, são eficientes na produção de serotonina e o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium*, ajudam na redução da inflamação e melhoram o sistema imune (Guedes, 2020; Lanxiang Liu, et al., 2023).

De acordo com a OMS, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão, em todo o mundo. Esse transtorno é considerado a principal causa de incapacidade, na qual, no pior cenário, pode levar ao suicídio. Dados mostram que de 2005 a

2015 o percentual de crescimento dessa doença foi de 18% entre toda a população mundial (World Health Organization, 2017) e as projeções para o futuro são pouco animadoras.

A depressão é uma doença multifatorial, tendo origem em fatores ambientais, biológicos, psicológicos e sociais que interferem no dia a dia do indivíduo como dormir, trabalhar, estudar, comer e socializar (Orsolini et al. 2022; Andersson, 2020). Diante dessas preocupações, estudos recentes demonstram uma nova conexão que pode ser determinante nessa patologia: o eixo microbiota-intestino-cérebro mediado pelos sistemas nervoso, endócrino, imunológico, metabólico e de barreira, que através da regulação secretória de neurotransmissores, como a serotonina, mediada pela absorção de triptofano, obtido pela alimentação, auxilia no controle do humor e do sono através de seu efeito inibitório (Liang et al., 2018; Wallace & Milev, 2017; Lanxiang Liu, et al., 2023). Dentro dessa perspectiva, o estudo da microbiota intestinal abre os horizontes para novas abordagens terapêuticas e profiláticas dos distúrbios depressivos.

O desenvolvimento científico da abordagem, eixo intestino-cérebro, é de suma importância tanto para a ampliar a abordagem terapêutica dos transtornos mentais bem como sua prevenção (Lanxiang Liu, et al., 2023). Estudos sobre esse tema, parecem surgir desde 2008, porém o aumento na literatura se dá nos anos de 2018 a 2019 (Almeida et al., 2020). Esse fato, provavelmente está relacionado, com a mudança e introdução de hábitos e estilo de vida mais saudáveis da população. O estudo sobre a microbiota intestinal, correlacionando a saúde mental, alcança notoriedade a partir da análise ascendente de casos de depressão no século XXI.

Apesar da literatura e pesquisas ainda serem relativamente poucas nessa área, compreender o papel existente entre as variações na microbiota intestinal e o desenvolvimento de quadros clínicos de depressão se mostra fundamental. O desequilíbrio da microbiota intestinal afeta diretamente a idiosincrasia do indivíduo, em virtude da produção de diversos neurotransmissores no intestino, a título de exemplo, a serotonina, evidenciando a depressão (Ratto et al., 2020, Lanxiang Liu, et al., 2023). Logo, é indubitável a real necessidade de aprofundamento neste âmbito, promovendo então, a maior disponibilização de materiais para a ampliação do conhecimento científico e social sobre tal temática.

Portanto, o objetivo da revisão de escopo conduzida por este protocolo será identificar a relação da microbiota intestinal com a disbiose causada pela depressão. Diante do aumento dos casos de depressão bem como da falha terapêutica de um número considerável de casos, tal trabalho se justifica pela necessidade de melhor elucidação da interferência da microbiota intestinal nos casos de depressão.

2. Metodologia

2.1 Tipo de Estudo

Este trabalho designará um estudo descritivo, exploratório, classificado como Scoping Review, guiado conforme as normas propostas pelo Joanna Briggs Institute - (JBI, 2020), utilizando a ferramenta PRISMA com extensão para revisões de escopo (Preferred Reporting Items for Systematic Review - Scoping Review - PRISMA-ScR). Será realizado o levantamento da literatura relevante acerca do tema e por meio da qual se pretende a definição, a caracterização, a sintetização e a investigação de elementos científicos a respeito da ação da microbiota intestinal no tocante ao acometimento das pessoas pela depressão.

A pesquisa será conduzida conforme as seguintes etapas: (1) Elaboração da pergunta de pesquisa, (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão, (3) definição de descritores para busca de evidências, (4) definição das bases de dados para pesquisa, (5) identificação, triagem e seleção de estudos, (6) extração de dados e (7) apresentação de resultados.

2.2 Formulação da questão de pesquisa

A pergunta norteadora foi baseada conforme os componentes do acrônimo PCC (Population, Concept, Context), onde cada letra simboliza um componente da pergunta de pesquisa, correspondendo aos seguintes tópicos de análise: P = População;

C = Conceito; C = Contexto. Neste protocolo, a população é composta por indivíduos adultos (20 a 59 anos) dos sexos masculino e feminino; o conceito é a microbiota intestinal; e o contexto é de pacientes com depressão maior.

Para orientar o levantamento das evidências científicas formulou-se o seguinte questionamento: qual a relação da microbiota intestinal com a depressão?

2.3 Identificação dos estudos

A busca foi iniciada em janeiro de 2023, por seis pesquisadores de forma independente e um pesquisador revisor. Após identificação da literatura nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico, os resultados foram comparados e agrupados por dois grupos utilizando o software Rayyan®, sendo feita a desduplicação de artigos de mesmo título e reavaliados os artigos que tiveram discordância de inclusão ou exclusão.

2.4 Estratégia de busca e seleção de dados

Foram utilizadas palavras-chave e combinações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), observado no Quadro 1. Os operadores booleanos “OR” e “AND” são utilizados para adequar a busca pela informação mais adequada. Os termos encontrados foram utilizados individualmente para refinar e testar a sensibilidade da busca.

Os descritores válidos utilizados foram: gut microbiota OR microbiota intestinal; intestinal permeability OR permeabilidade intestinal AND Depression. Os termos de busca utilizados seguem o Quadro 1, disponível à seguir:

Quadro 1 - Termos de busca utilizado.

POPULAÇÃO	("Adults" OR "Adulto") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Microbiota Gastrointestinal" OR "microbiota intestinal") AND ("Intestinal Permeability" OR "Permeabilidade Intestinal") AND ("Depression" OR "Depressão")
CONCEITO	("Adults" OR "Adulto") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Microbiota Gastrointestinal" OR "microbiota intestinal") AND ("Intestinal Permeability" OR "Permeabilidade Intestinal") AND ("Depression" OR "Depressão")
CONTEXTO	("Adults" [MeSH Terms] OR "Adulto") AND ("Gastrointestinal Microbiome" [MeSH Terms] OR "Microbiota Gastrointestinal" OR "microbiota intestinal") AND ("Intestinal Permeability" [MeSH Terms] OR "Permeabilidade Intestinal") AND ("Depression" [MeSH Terms] OR "Depressão")

Fonte: Autoria própria (2023).

2.5 Extração e seleção de dados

Os dados listados no Quadro 3 serão retirados de cada estudo utilizando uma planilha desenvolvida no Google Docs.

Quadro 2 - Estratégia de extração dos dados.

INSTRUMENTO DE EXTRAÇÃO DE DADOS		Nº 0
PUBLICAÇÃO	Título	
	País	
	Ano	
	Periódico	
	DOI	
	Área de conhecimento	
AUTORIA	Idioma	
	Autores	
METODOLOGIA	Abordagem Metodológica	
	Tipo de Pesquisa	
	Como foi o desenho do estudo?	
	Técnica de Coleta / Registro dos Dados	
	Técnica de Análise	
APLICAÇÃO DA PESQUISA	Objetivos	
	Contexto/ Cenário do estudo	
	Características da Amostra	
CONCLUSÕES DA PESQUISA	Conclusão dos Autores	
	O estudo apresentou dados favoráveis sobre a microbiota na depressão?	
	Resultados	
	Limitações dos estudos	
COMENTÁRIOS		
DATA DA EXTRAÇÃO		

Fonte: Autoria própria (2023).

2.6 Critérios de inclusão e exclusão

Serão utilizados como critério de inclusão a seleção de artigos que correlacionam a microbiota intestinal com a depressão, a influência da inflamação intestinal na depressão e o uso de probióticos visando a melhora da permeabilidade intestinal. Os critérios de exclusão se referem a estudos que utilizam crianças ou idosos, e microbiota intestinal relacionada a outros transtornos mentais e pesquisas realizadas com animais. Crianças e idosos serão excluídos para delimitar a pesquisa em razão do tempo.

Dois grupos de revisores serão definidos para seleção de artigos nas línguas inglesa entre os anos de 2018 e 2023. Verificam-se publicações desde 2008, no entanto, diante da limitação de tempo e para garantir uma revisão atualizada sobre o tema, optou-se pelos anos supracitados. A população a ser pesquisada será adulta (20 a 59 anos), dos sexos masculino e feminino.

3. Resultados e Discussão

Esta revisão de escopo fornecerá dados qualitativos, na qual serão analisadas conforme as técnicas aplicáveis a cada categoria. Apresentaremos os resultados por meio de um diagrama de fluxo, enfatizando o procedimento de identificação, a partir da busca com os descritores válidos utilizados; triagem, o qual será avaliado apenas o título, resumo e palavras-chave; e elegibilidade, cujo textos restantes serão lidos minuciosamente para critérios de inclusão/exclusão, seguido de uma análise, criação de tabelas e ilustrações informativas.

4. Considerações Finais

Este protocolo tem como propósito desenvolver e sistematizar as etapas metodológicas para elaboração de uma scoping review voltada à identificação de produções científicas relacionadas ao papel da microbiota intestinal nos casos de depressão. Nesse sentido, os estudos indicam que a via cérebro-intestino é fundamental para entender a depressão e pode ser um novo caminho para o auxílio do seu tratamento. Destaca-se, ainda que por meio desta scoping review, novas pesquisas poderão ser estimuladas, visto que atualmente os dados ainda são limitados.

Referências

- Almeida, G. F., Carvalho, P. R., & Lopes, P. C. (2020). Intestino e humor: revisão bibliográfica sobre moduladores intestinais associados aos polifenóis no tratamento da depressão. *Id on Line Revista Multidisciplinar*, 14(50). <https://doi.org/10.14295/idonline.v14i50.2492>
- Andersson, J. (2020). Is there a Connection Between the Gut-Microbiota and Major Depression? <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:his:diva-19150>
- Bercik, P., Collins, S. M., & Verdu, E. F. (2012). Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology and motility*, 24(5), 405–413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>
- Bergström, A., Skov, T. H., Bahl, M. I., Roager, H. M., Christensen, L. B., Ejlerskov, K. T., Mølgaard, C., Michaelsen, K. F., & Licht, T. R. (2014). Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Applied and environmental microbiology*, 80(9), 2889–2900. <https://doi.org/10.1128/AEM.00342-14>
- Esteves, F. C., & Galvan, A. L. (2006). Depressão numa contextualização contemporânea. *Aletheia, Canoas*, (24), 127-135. <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942006000300012&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 08 fev. 2024.
- Guedes, et al. (2020). Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão. *Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa*, 7, 107-112.
- de Jonge W. J. (2013). The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *ISRN gastroenterology*, 2013, 630159. <https://doi.org/10.1155/2013/630159>
- Joanna Briggs Institute, (JBI). Manual for evidence synthesis. 2020. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Landeiro, J. A. V. R. (2016). *Impacto da microbiota intestinal na saúde mental*. <http://hdl.handle.net/10400.26/17565>
- Lanxiang Liu, et al. (2023) Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
- Liang, S, Wu, X, Hu, X, Wang, T, & Jin, F. (2018). Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1592. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220–230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- Orsolini, L., Pompili, S., Tempia Valenta, S., Salvi, V., & Volpe, U. (2022). C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1616. <https://doi.org/10.3390/ijms23031616>
- Ratto, R. da S, Afonso, M. dos S, Bampi, S. R, Peter, N. B, Raphaelli, C. de O, & Ratto, C. G. (2020). Relationship between intestinal microbiotes and depression. *Research, Society and Development*, 9(12), e42191211158. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11158>
- Souzedo, F. B, Bizarro, L, & Pereira, A. P. A. (2020). O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 69(4), 269–276. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000285>
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- World Health Organization. (2017). Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo. <https://www.paho.org/pt/noticias/23-2-2017-aumenta-numero-pessoas-com-depressao-no-mundo>
- Yatsunenkov, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>