

Microbiota intestinal e depressão: Uma revisão de escopo explorando as interações subjacentes ao transtorno depressivo

Gut microbiota and depression: A scoping review exploring the interactions underlying depressive disorder

Microbiota intestinal y depresión: Una revisión de alcance que explora las interacciones subyacentes al trastorno depresivo

Recebido: 30/03/2024 | Revisado: 12/04/2024 | Aceitado: 13/04/2024 | Publicado: 16/04/2024

Raissa Fiorese Procópio Faim

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

Evandro Delmondez Oliveira

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

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

Introdução: A comunicação intestino-cérebro desempenha um papel importante na compreensão da complexa etiologia da depressão, oferecendo insights sobre novos caminhos terapêuticos. **Objetivo:** O objetivo desta revisão é avaliar o papel da microbiota intestinal diante dos casos de depressão. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura acadêmica indexada em bases de dados nacionais e internacionais por meio da metodologia de revisão de escopo. As fontes de dados utilizadas incluíram PubMed, Lilacs e Google Scholar. As palavras-chave "Gut Microbiota" AND "Depression" foram empregadas para a busca. **Resultados:** Dos 975 artigos encontrados, excluíram-se 943 por títulos e resumos, 18 artigos excluídos após leitura completa e 14 foram incluídos. **Conclusões:** Esses achados sugerem que vários táxons e seus mecanismos de ação podem desempenhar um papel na fisiopatologia da depressão, envolvendo a comunicação da inflamação periférica com o cérebro.

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

Abstract

Introduction: Gut-brain communication plays an important role in understanding the complex etiology of depression, offering insights into new therapeutic avenues. **Objective:** The objective of this review is to evaluate the role of the intestinal microbiota in cases of depression. **Methodology:** A review of academic literature indexed in national and international databases was carried out using a scoping review methodology. Data sources used included PubMed, Lilacs and Google Scholar. The keywords "Gut Microbiota" AND "Depression" were used for the search. **Results:** Of the 975 articles found, 943 were excluded based on titles and abstracts, 18 articles were excluded after complete reading

and 14 were included. Conclusions: These findings suggest that several taxa and their mechanisms of action may play a role in the pathophysiology of depression, involving the communication of peripheral inflammation with the brain.

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

Resumen

Introducción: La comunicación intestino-cerebro juega un papel importante en la comprensión de la compleja etiología de la depresión, ofreciendo información sobre nuevas vías terapéuticas. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión es evaluar el papel de la microbiota intestinal en casos de depresión. **Metodología:** Se realizó una revisión de literatura académica indexada en bases de datos nacionales e internacionales utilizando la metodología scoping review. Las fuentes de datos utilizadas incluyeron PubMed, Lilacs y Google Scholar. Para la búsqueda se utilizaron las palabras clave "Gut Microbiota" Y "Depression". **Resultados:** De los 975 artículos encontrados, 943 fueron excluidos por título y resumen, 18 artículos fueron excluidos luego de la lectura completa y 14 fueron incluidos. **Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que varios taxones y sus mecanismos de acción pueden desempeñar un papel en la fisiopatología de la depresión, involucrando la comunicación de la inflamación periférica con el cerebro.

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

1. Introdução

A depressão é um transtorno mental prevalente que afeta grande parte da população em geral. Caracterizada por sintomas como tristeza, perda de interesse, sentimentos de culpa, distúrbios do sono e do apetite, fadiga e dificuldade de concentração, a depressão pode ser extremamente debilitante (Orsolini et al, 2022). Em sua forma mais grave, pode levar ao suicídio. Estudos indicam que a depressão afeta aproximadamente de 10% a 20% da população geral (WHO, 2017).

Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a depressão como a terceira maior causa de doenças em todo o mundo, projetando que ela se torne o principal motivo até 2030 (WHO, 2017). Além disso, a depressão representa uma importante contribuição para as taxas de suicídio, com até 800.000 casos registrados anualmente em todo o mundo (WHO, 2017).

Manifestando-se geralmente no início da vida adulta, por volta dos 20-25 anos, a depressão apresenta uma proporção duas vezes maior em mulheres do que em homens, independentemente da faixa etária, e vários fatores socioeconômicos estão implicados nessa tendência (Lim, et al., 2014).

A etiopatogênese da depressão é altamente complexa e ainda não completamente compreendida. Embora a teoria monoaminérgica seja uma das hipóteses mais amplamente reconhecidas, pesquisas recentes têm se concentrado em outras vias e mecanismos. Estudos têm explorado a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a suscetibilidade genética e as modificações epigenéticas, o dano induzido por estresse oxidativo e a teoria do neurodesenvolvimento como possíveis contribuintes para a fisiopatologia da depressão (Nobis, 2020; Osimo, 2020).

A partir do desenvolvimento das teorias inflamatórias, a microbiota intestinal tem despertado interesse como um potencial influenciador. Composta por uma comunidade complexa de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, esta começa a se desenvolver logo após o nascimento e é influenciada por fatores como cultura, geografia, consumo de probióticos e uso de antibióticos. A microbiota apresenta uma alta capacidade de regeneração e pode se recuperar de alterações em curto prazo. Além disso, desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade intestinal, controle bacteriano e no desenvolvimento do sistema imunológico (Landeiro, 2016; Lim, et al., 2018).

Pesquisas realizadas nos últimos anos apontam que a correlação entre a microbiota intestinal e o cérebro pode ter uma influência significativa no surgimento da depressão (Bercik, et al., 2012). O eixo microbiota-intestino-cérebro é responsável por regular a síntese de neurotransmissores, como a serotonina, o qual impacta diretamente o humor e o ciclo de sono (Christoflett, et al., 2022; Dash, et al., 2015). Adicionalmente, esta conexão está estreitamente interligada ao eixo neuronal intestino-cérebro, representando um sistema integrado de comunicação que interconecta o sistema nervoso entérico, o nervo vago, os sistemas nervosos simpático e parassimpático, bem como o sistema endócrino e o sistema imunológico (Christoflett, et al., 2022).

Certas bactérias intestinais, como os lactobacilos e bifidobactérias, desempenham um papel importante na produção de serotonina, redução da inflamação e melhora do sistema imunológico (Guedes, et al., 2020; Landeiro, 2016).

O estudo do eixo microbiota-intestino-cérebro é de grande importância para ampliar as abordagens terapêuticas dos transtornos mentais, incluindo a depressão. Embora os estudos sobre esse tema sejam recentes, a crescente preocupação com a saúde mental e a adoção de hábitos de vida saudáveis têm impulsionado a pesquisa nessa área (Ratto, et al., 2020)

Portanto, a presente revisão de escopo foi conduzida pelo protocolo *O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da depressão: Protocolo de revisão de escopo* e tem como objetivo avaliar o papel da microbiota intestinal diante dos casos de depressão. Em face do aumento dos casos de depressão bem como da falha terapêutica de um número considerável de casos, este trabalho se justifica pela necessidade de melhor elucidação da interferência da microbiota intestinal nos casos de depressão.

2. Metodologia

Esta pesquisa adota a abordagem de revisão de escopo, conforme proposto pelo Joanna Briggs Institute (JBI). Em comum acordo, os pesquisadores estabeleceram a seguinte questão de pesquisa: ‘Como a microbiota intestinal influencia o transtorno depressivo maior em adultos?’ Esta pergunta orientou a investigação nas bases de dados eletrônicas.

Seguimos a revisão de escopo baseada nas diretrizes Prisma-Scr (Tricco, et. al, 2018). A pesquisa foi orientada pelos componentes do acrônimo PCC, na qual cada letra simboliza um componente da pergunta de pesquisa, correspondendo aos seguintes tópicos de análise: P = População; C = Conceito; C = Contexto. Nesta revisão, a população é composta por indivíduos adultos, o conceito é a microbiota intestinal, e o contexto é de pacientes com depressão maior.

Essa estratégia permitiu identificar artigos que examinaram o papel da microbiota na fisiopatologia, prevenção e tratamento dos transtornos depressivos.

Assim, foi 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.

2.1 Identificação de estudos

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

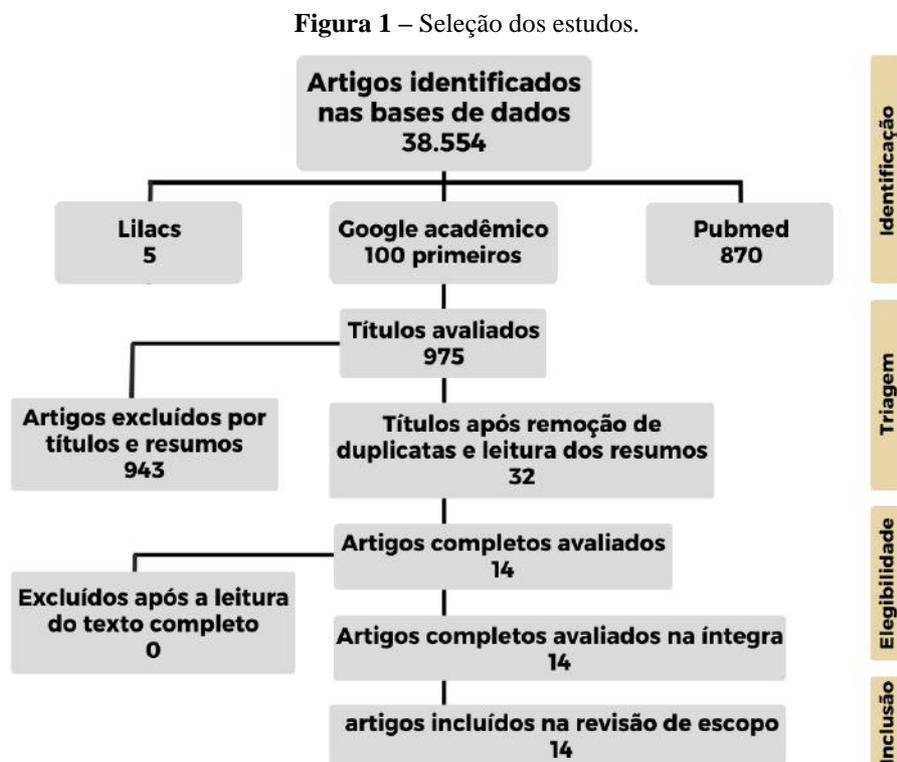
Dois grupos de revisores foram definidos para seleção de artigos na língua inglesa e portuguesa, entre os anos de 2018 e 2023. Estudos publicados desde 2008 sobre o tema foram observados, no entanto, diante da limitação de tempo e para garantir uma revisão atualizada sobre o tema, optou-se pelos anos supracitados. A população pesquisada foi adulta (20 a 59 anos), dos sexos masculino e feminino.

Foram selecionadas estratégias de busca de artigos nas bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs, e Google Acadêmico para a busca de literatura cinzenta, em consenso entre os pesquisadores. Usamos palavras-chave dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) e suas combinações. Os operadores booleanos “OR” e “AND” foram empregados para modular a busca da informação mais adequada. Os termos encontrados foram usados individualmente para refinar e testar a sensibilidade da pesquisa.

Os descritores válidos utilizados foram: gut microbiota OR microbiota intestinal; intestinal permeability OR permeabilidade intestinal AND Depression.

2.2 Seleção dos Estudos e Mapeamento dos Dados

Os estudos para esta revisão foram selecionados de acordo com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, conforme demonstrado na figura a seguir (Figura 1):



Fonte: Autoria própria.

Na etapa de triagem, os autores trabalharam individualmente na revisão de títulos, resumos e palavras-chave. Após essa fase, os autores se reuniram para resolver quaisquer discordâncias sobre a inclusão ou exclusão dos estudos. Todo o processo foi revisto e avaliado por um terceiro autor, com expertise no tema de pesquisa.

Na etapa de elegibilidade, os pesquisadores realizaram uma leitura completa e criteriosa dos artigos, classificando os estudos como Relevantes (R), Irrelevantes (I) ou Duvidosos (D). Os estudos selecionados foram catalogados e exportados para o *software Rayyan* e, subsequentemente, divididos para leitura minuciosa entre os autores e extração dos dados.

Foram identificados 975 artigos e, com auxílio do programa *Ryyan*, restaram 32 para leitura integral, excluindo artigos repetidos, estudos com idosos e crianças, estudos com animais, estudos em língua diversa ao inglês e relacionados a outros transtornos mentais que não fossem a depressão. Por fim, 14 artigos foram incluídos para o embasamento do artigo.

Ademais, a busca foi realizada entre os anos de 2018 a 2023, apenas na língua inglesa e com textos de disponibilidade integral, devido a restrição de tempo.

3. Resultados

Foi desenvolvida uma tabela (Tabela 1) com os principais artigos selecionados nesta revisão incluindo autor, ano, local, título, objetivos e principais achados.

Tabela 1 - Dados dos principais artigos selecionados.

Local	Ano	Autores	Título	Objetivo	Principais achados e Conclusão
China	2018	Liang, et.al.	Recognizing Depression from the Microbiota Gut Brain Axis	Investigar a relação entre a microbiota intestinal e a depressão, explorando a hipótese de que a microbiota anormal e a disfunção da microbiota-intestino-cérebro podem ser uma causa direta do distúrbio.	O Transtorno Depressivo Maior está associado a mudanças cerebrais e imunológicas, disfunções gastrointestinais, metabólicas e na microbiota. O estresse pode exacerbar a inflamação e interferir na produção de neurotransmissores. A diversidade reduzida da microbiota em indivíduos deprimidos, associada à limitação das terapias antidepressivas, sugere a relevância do eixo microbiota-intestino-cérebro na depressão e enfatiza a importância da manutenção da microbiota para um tratamento efetivo
China	2020	Du, et.al	Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression	Explorar o papel da microbiota intestinal e do eixo microbiota-intestino-cérebro na patogênese da depressão, com o intuito de desenvolver potenciais alvos terapêuticos para a doença.	A depressão, doença neuropsiquiátrica prevalente com resposta limitada a antidepressivos, pode estar ligada à microbiota intestinal. Este ecossistema bacteriano regula humor e cognição e, em deprimidos, apresenta desequilíbrios como aumento de patógenos e menor diversidade. Dietas gordurosas e com pouco magnésio podem favorecer a depressão. A pesquisa do eixo microbiota-intestino-cérebro pode revelar tratamentos inovadores, porém, requer estudos adicionais para compreensão total dos mecanismos.
Estados Unidos	2020	Nanthakumaran, et.al.	The Gut-Brain Axis and Its Role in Depression	Apresentar a interação entre a diversidade da microbiota intestinal e investigar sua ligação com a depressão.	A depressão afeta 21% da população global, é geralmente tratada com ISRS, que atuam sobre a serotonina, influenciando várias doenças. A maioria do 5-HT, armazenada no epitélio intestinal, é liberada por processos mecânicos. Observa-se diferenças na microbiota fecal entre pessoas saudáveis e deprimidas. Estudos sobre a microbiota, visando otimizar o tratamento da depressão, são promissores. Redução de bactérias depressivas pode ser alcançada com probióticos ou transplante fecal. Mais pesquisas são necessárias sobre a influência de dietas saudáveis, sem lactose, fungos e vírus no eixo cérebro-intestino.
Turquia	2020	Evrensel, et. al.	Neuroinflammation, Gut- - Brain Axis and Depression.	Analisar o papel da neuroinflamação na etiopatogenia da inflamação e o mecanismo de ação do eixo intestino- - cérebro.	A depressão é um grave problema de saúde pública, com altas taxas de morbidade e mortalidade. A relação entre a depressão e as funções do corpo vai além do cérebro, incluindo os sistemas imunológico e endócrino. A microbiota intestinal desempenha um papel essencial na saúde mental, influenciando a maturação do sistema imunológico, o funcionamento do eixo HPA e do sistema endócrino, além de afetar o desenvolvimento saudável do cérebro desde o período intrauterino até a vida adulta. Mudanças na dieta e estilo de vida moderno podem levar à disbiose, neuroinflamação e depressão. O uso excessivo de antibióticos sistêmicos também pode contribuir para a disbiose e aumentar a incidência de depressão.
China	2022	Tan, et. al.	Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis.	Explorar o papel do nervo vago na depressão a partir da perspectiva do eixo microbiota-intestino-cérebro, destacando a relação entre o tônus vagal, a hiperpermeabilidade intestinal, a inflamação e a depressão.	A depressão é uma doença grave e globalmente prevalente, causando incapacidade e mortalidade significativas. Os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da depressão ainda não estão completamente esclarecidos. Um distúrbio no eixo microbiota-intestino-cérebro pode desempenhar um papel fundamental na origem da depressão, e corrigir esse desequilíbrio pode aliviar os sintomas depressivos. O nervo vago desempenha um papel importante nesse eixo, permitindo a comunicação bidirecional entre o

					cérebro e o intestino. Alterações cerebrais relacionadas ao estresse podem resultar em hiperpermeabilidade intestinal e inflamação mediada pelo nervo vago, contribuindo para a depressão. Estudos mostram que a estimulação do nervo vago possui efeitos anti-inflamatórios e pode ser utilizada no tratamento da depressão. A hipótese sugere que um baixo tônus vagal pode estar associado à depressão, influenciando a barreira intestinal e desencadeando inflamação. Este estudo investiga o papel do nervo vago na depressão, enfatizando sua relação com o tônus vagal, hiperpermeabilidade intestinal, inflamação e depressão.
China	2022	Yao, et.al.	The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review.	Resumir e discutir a interação entre a depressão e microbiota intestinal e seus mecanismos subjacentes	A depressão é uma doença psiquiátrica com alta prevalência global, afetando milhões de pessoas. Sua fisiopatologia é complexa e envolve vários sistemas, incluindo o eixo microbiota-intestino-cérebro. O estudo detalha as vias desse eixo na depressão, incluindo o nervo vago, padrões moleculares associados a patógenos, eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, sinalização neuroendócrina, neurotransmissores, sistema imunológico, ácidos graxos de cadeia curta e vesículas extravasculares bacterianas. O funcionamento do eixo intestino-cérebro está relacionado aos sintomas da depressão e à microbiota intestinal. Terapias como probióticos e transplante de microbiota alimentar (FMT) são métodos terapêuticos promissores com menos efeitos colaterais. O FMT, em particular, pode aliviar sintomas e dor em pacientes deprimidos ao receber a microbiota de doadores saudáveis, sendo um ponto importante em futuros estudos clínicos.
Greece	2021	Makris, et.al.	The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways.	Falar sobre vias que ligam o cérebro e intestino e evidenciar seu papel na depressão e em alvos terapêuticos.	A depressão, afetando milhões e causando incapacidade, está ligada à microbiota intestinal, influenciada por fatores como idade, genética, sexo, dieta, uso de antibióticos e estresse. Dietas saudáveis diminuem o risco de depressão, enquanto gorduras e higiene excessiva na infância podem desequilibrar a microbiota e afetar o sistema imunológico. A deficiência de vitamina D, comum no ocidente, altera o microbioma intestinal. A comunicação intestino-cérebro ocorre por conexões neuroanatômicas, respostas neuroendócrinas, interações imunológicas e neurotransmissores e produtos microbianos.
Austrália	2020	Simpson, et. al.	The human gut microbiota and depression: widely reviewed, yet poorly understood	Esclarecer se a fisiopatologia da depressão envolve alguma alterações microbianas específicas, com o intuito de elucidar efetivamente as intervenções direcionadas.	Foi observada uma redução na diversidade alfa, indicativa de disbiose intestinal, tanto na depressão quanto em diversas doenças gastrointestinais. Além disso, foram identificadas taxas significativamente menores de Prevotellaceae, Coprococcus e Faecalibacterium em indivíduos com transtorno depressivo maior em comparação com os controles. Vários mecanismos foram propostos para explicar a associação entre o índice de diferenciação e a depressão, incluindo níveis mais baixos de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como o butirato, acetato e propionato, que são metabólitos produzidos por espécies desses grupos bacterianos. Esses AGCCs derivados microbianos têm demonstrado benefícios no hospedeiro humano, melhorando aspectos como cognição e humor. Portanto, é compreendido que baixos níveis das bactérias produtoras desses AGCCs têm um efeito fisiologicamente prejudicial em pacientes com transtorno depressivo maior.

Estados unidos	2020	Limbana, et. al.	Gut microbiota and depression	Analisar o papel do microbioma intestinal na depressão.	A depressão é uma doença mental grave causada por vários fatores, incluindo genética e ambiente. O transtorno depressivo maior afeta cerca de 350 milhões de pessoas globalmente. Estudos sugerem que alterações no microbioma intestinal e inflamação no cérebro desempenham um papel na depressão. Pacientes com desequilíbrios bacterianos intestinais têm maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos. A inflamação crônica no cérebro afeta a função cerebral, influenciando o humor e o comportamento. A relação entre depressão e inflamação forma um ciclo vicioso. Além disso, a dieta pode afetar a saúde mental, sendo que a dieta mediterrânea demonstrou melhorar os sintomas depressivos. Compreender essas conexões é importante para desenvolver novas abordagens de tratamento para a depressão.
	2019	Valles-Colome et.al	The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression	Como as características do microbioma se correlacionam com a qualidade de vida e a depressão do hospedeiro.	A depressão está associada a certas bactérias intestinais, como <i>Faecalibacterium</i> e <i>Coprococcus</i> , que produzem butirato, um composto com efeitos anti-inflamatórios e que fortalece a barreira intestinal. Estudos indicam que a presença de <i>Coprococcus</i> é reduzida em pessoas deprimidas, mesmo com o uso de antidepressivos. A microbiota intestinal também pode produzir um metabólito da dopamina, que está positivamente relacionado à saúde mental. A comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central envolve substâncias como ácidos graxos, neurotransmissores e hormônios, além de afetar o sistema imunológico. Além disso, foi observado um aumento relativo de <i>Lactobacillus</i> em pacientes deprimidos. Essas descobertas destacam o papel crucial da microbiota intestinal na depressão e oferecem perspectivas importantes para o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos.
China	2023	Yang Cai, et. al.	Gut-brain axis in depression: Crosstalk between neuroinflammation and gut microbiota	Examinar os processos da interação entre neuroinflamação e microbiota intestinal na depressão e a influência do transplante fecal e da suplementação dietética explorando seu potencial como alvos terapêuticos.	O eixo intestino-cérebro constitui uma rede interativa intrincada, abrangendo complexas interações neurais, químicas, inflamatórias e imunológicas. Na revisão, são apresentados alguns pontos de pesquisa relevantes, explorando a fisiopatologia das interações intestino-cérebro na depressão. São discutidos aspectos como a influência da serotonina, do eixo HPA, da neuroinflamação, da homeostase intestinal e dos ácidos graxos de cadeia curta. A depressão se caracteriza por uma inflamação sistêmica e neurológica de baixo grau, juntamente com o comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica (BHE) e da barreira mucosa intestinal. Além disso, observa-se uma abundância elevada de espécies pró-inflamatórias na microbiota intestinal e a escassez de probióticos produtores de ácidos graxos de cadeia curta. Com base nesses achados, o transplante fecal de microbiota e intervenções dietéticas saudáveis emergem como estratégias terapêuticas promissoras para a depressão.
Turquia	2020	Evrensel, et. al.	Emerging role of Gut- -microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication	Conhecer o papel da microbiota intestinal na depressão e discutir o tratamento que pode alterar o microbiota intestinal	O artigo recapitula estudos sobre a microbiota intestinal na depressão e seu potencial de tratamento através da modificação do microbioma intestinal. A importância da microbiota para o cérebro começa desde o útero e persiste por toda a vida. A olanzapina, é um antidepressivo que reduz as proteobactérias e actinobactérias. Pacientes com depressão apresentam inflamação crônica leve. Este trabalho apontou dados que indicam que a

					depressão pode ser causada pela inflamação sistêmica e neuroinflamação, possivelmente originando do intestino permeável. A relação de causalidade entre a disbiose e os distúrbios neuropsiquiátricos é questionada. Tratamentos para a desregulação intestinal incluem prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal.
Reino unido	2019	Heym et. al.	The role of microbiota and inflammation in self-judgment and empathy: implications for understanding the brain-gut-microbiome axis in depression	Relacionar a microbiota intestinal, a inflamação e os fatores de risco e resiliência psicológica e a depressão	Os resultados sugerem que os lactobacilos e a inflamação podem estar diferencialmente associados ao transtorno do humor por meio de mecanismos cerebrais que sustentam o autojulgamento e a empatia cognitiva. Outros estudos investigando intervenções para aumentar <i>Lactobacillus</i> spp. na depressão se beneficiaram de medidas diretas de autojulgamento e sofrimento empático afetivo. A depressão cognitiva foi relacionada ao auto julgamento positivo, a não cognitiva não foi associada a nenhuma das medidas apresentadas pelo autor. Foi também relacionado o número de lactobacilos com o tipo de depressão (cognitiva e não cognitiva) sendo que a depressão cognitiva está relacionada com a abundância de lactobacilos.
China	2022	Zhu, et.al.	The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepression Effect	Revisar o mecanismo de interação bidirecional no eixo intestino-cérebro e as medidas existentes de alívio de sintomas e tratamentos antidepressivos relacionados ao microbioma intestinal	A depressão afeta a microbiota intestinal, e pode levar à SII e aumentando o risco de depressão. A modificação da microbiota pode aliviar os sintomas depressivos e prevenir a doença. A regulação do eixo intestino-cérebro é uma abordagem promissora para reduzir a incidência de depressão.

Fonte: Autores.

4. Discussão

4.1 A complexidade da depressão

A depressão é um transtorno de saúde mental caracterizado por perda de interesse nas atividades diárias, alto sentimento de culpa, distúrbios do sono, cansaço, tristeza, falta de concentração e em casos graves pode levar ao suicídio, aumentando o risco de mortalidade pela patologia. A prevalência da depressão na sociedade pode ser afetada de acordo com a disponibilidade de informações online acerca das características da patologia e formas clássicas de prevenção (Lim, et al., 2022; WHO, 2017).

A fisiopatologia da depressão maior tem relação com quatro aspectos principais: disfunção cerebral, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), alterações no sistema imunológico, notada pela inflamação crônica, e disfunção do eixo intestino-cérebro. A disfunção cerebral é caracterizada por neurotransmissores desequilibrados, neuroplasticidade comprometida e circuitos neuronais anormais (Christofolett, et al., 2022; Liang, et al., 2018).

Esses estudos corroboram uma pesquisa inicial, ainda em 1991, proposta pela teoria dos macrófagos da depressão (tradução livre), em que afirma que fatores inflamatórios e imunológicos são os principais responsáveis pela origem e manutenção da depressão. Além disso, a comunicação entre o sistema nervoso central (SNC), o sistema entérico (SNE) e o sistema endócrino, conhecido como eixo cérebro-intestino, permite uma interação bidirecional, conectando os centros emocionais e cognitivos do cérebro às funções periféricas do intestino (Minayo, et al., 2021; Smith, 2019).

A deficiência de neurotransmissores monoaminas (serotonina, norepinefrina e/ou dopamina) induzem estados depressivos e a presença deles melhoram o humor. No entanto, a ação dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) atuam lentamente e são eficazes apenas em parte dos pacientes, o que indica a existência de outros mecanismos envolvidos na depressão (Liang, et al., 2018). Nesse sentido, ao analisar a literatura, descobrimos que o estresse é um fator crucial na depressão, pois ele envolve a serotonina, o eixo hipotálamo-hipófise e a dopamina, interagindo para agravar a depressão (Zhu, et al., 2022). No entanto, o mecanismo não é claramente definido.

Outras classes de medicamentos utilizados para o tratamento da depressão incluem os inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inibidores da recaptção da serotonina (IRSS) e a classe dos inibidores da monomania oxidase (MAO), porém estas classes de medicamentos apresentam eficácia limitada funcionando para alívio e prevenção. Não atuando no tratamento propriamente dito (Liang, et al., 2018; Zhu, et al., 2022).

4.2 Eixo microbiota-intestino-cérebro e a inflamação

A microbiota corresponde a todos os microorganismos que habitam o corpo humano. O tipo de parto e a amamentação podem alterar a estruturação de micróbios no intestino humano. Da mesma forma, observou-se que a composição da microbiota também pode ser afetada por fatores como idade, geografia, dieta e medicamento (Landeiro, 2016).

No que se refere à microbiota intestinal, existem evidências de que ela pode ser impactada pelo cérebro, como também o cérebro pode ser moldado pela microbiota intestinal, por intermédio do eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC) (Du Yu, et al., 2020). Embora existam evidências da relevância do papel cumprido pelo eixo MIC na saúde mental e cognitiva, há muitas questões que necessitam de respostas, como, por exemplo, sobre a maneira pela qual a microbiota intestinal interfere no desenvolvimento e na função cerebral (Chakrabarti et al., 2022).

Assim como o eixo MIC, a inflamação sistêmica e neural desempenham um papel fundamental na patogênese da depressão (Tan, et al., 2022). Somado a isso, nota-se que pessoas depressivas geralmente apresentam um aumento da inflamação combinado com uma microbiota intestinal alterada. Nesse sentido, apoia-se a hipótese de que haja uma conexão entre inflamação, disbiose e transtorno depressivo (Andersson, 2020; Evrensel & Tarhan, 2021).

Seguindo tal lógica, a neuroinflamação é uma condição que envolve a ativação de células nervosas no sistema nervoso central, na qual são observadas alterações semelhantes à degeneração neural (Evrensel & Tarhan, 2021).

Dessa forma, a interação recíproca entre microbiota intestinal, intestino e cérebro ocorre por meio de vias variadas, sendo uma delas o nervo vago. Constituído por 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes, o nervo vago tem aptidão para localizar e retransmitir sinais da microbiota intestinal ao cérebro (por meio das aferentes), bem como de encaminhar sinais do cérebro para órgãos periféricos (por meio das eferentes), como o intestino. A função anti-inflamatória e defensiva da barreira intestinal, exercida pelo nervo vago, sofre mitigação em situação de estresse, sendo um fator de risco da depressão, visto que pacientes que têm a doença apresentam desregulação no sistema inflamatório (Orsolini, et al., 2022; Tan, et al., 2022).

Analisou-se que marcadores de inflamação, incluindo IL-6 sérica, IL-1B e proteína C-reativa, foram elevados em mais de 20% dos pacientes com depressão (Andersson, 2020; Tan, et al., 2022). Ademais, no que diz respeito às citocinas relacionadas ao intestino humano, em que pacientes com distúrbios/doenças inflamatórias intestinais (DII), como a Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa e a Síndrome do intestino irritável, têm uma alta co-ocorrência de comportamentos depressivos (Tan, et al., 2022; Mayer et al., 2022; Yao, et al., 2023).

Em excesso, estas afetam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e conseqüentemente o eixo MIC, de forma que aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e reduzem a síntese de 5-HT (Tan, et al., 2022; Yao, et al., 2023).

O funcionamento anormal do sistema nervoso entérico, ocasionado por patologia intestinal, intensifica a depressão relacionada a alterações patológicas, provocando mudanças na secreção intestinal, nas defesas imunológicas, na motilidade e na permeabilidade. Outrossim, níveis elevados de cortisol afetam a barreira intestinal e conduzem ao surgimento de respostas inflamatórias, tornando o intestino mais permeável (Andersson, 2020; Bates, 2017; Liu, et al., 2023). Assim, uma variedade de pesquisas tem indicado a potencialidade de incorporar agentes anti-inflamatórios, sejam eles fármacos ou alimentos, como elementos que podem amplificar a eficácia dos tratamentos neuropsiquiátricos (Andersson, 2020; Tolkien, et al., 2019).

4.3 Dieta e Depressão: Uma Ligação Intrínseca para o Bem-estar Emocional

A dieta é um importante determinante que afeta a microbiota intestinal, visto que escolhas dietéticas afetam significativamente outros sistemas corporais, como os sistemas endócrinos, imunológicos e gastrointestinais (Firth, et al., 2020). Com isso, foi-se observado que adotar uma dieta mediterrânea (composta principalmente por vegetais, frutas, peixes e grãos integrais) está relacionado a uma redução na probabilidade de desenvolver depressão, pois está ligada a uma diminuição nas Proteobactérias e a alterações nos Firmicutes (ou seja, um aumento no gênero *Clostridium* e uma diminuição na família *Bacillaceae*), resultando em uma redução da inflamação (Jiang et al., 2015; Makris, et al., 2020).

Nota-se o papel crucial das dietas balanceadas, particularmente aquelas com baixo teor de açúcar, aditivos alimentares e excesso de gordura saturada, na promoção da saúde e do bem-estar geral. Estas dietas desempenham uma função significativa ao modular a microbiota intestinal, ampliando a sua diversidade (Dash, et al., 2015).

Por outro lado, foi observado que as dietas ocidentais, que consistem em alimentos processados industrialmente e alimentos refinados, têm um papel no desenvolvimento de disbiose, o que aumenta a predisposição à depressão (Limbana, et al., 2020; Schachter, et al., 2018). Essas dietas, caracterizadas por um alto teor de gorduras, têm sido associadas à obesidade e à presença de inflamação generalizada, desequilíbrios microbianos e alterações na estrutura da substância branca do cérebro, isso se dá devido a mudanças mediadas por micróbios na expressão dos genes envolvidos na mielinização neuronal, que estão associados a distúrbios psiquiátricos, como a depressão (Makris, et al., 2020)

A dieta ocidental tem sido relacionada com aumento de Bacteroidetes e Acinetobacteria (com exceção do gênero *Collinsella*, que diminui), bem como a uma redução nos Firmicutes (Jiang, et al.; Makris, et al., 2020). Atualmente, não há muitos estudos que evidenciam bem essa relação intestino-cérebro por consequência da dieta. Assim, foram observados os resultados de dois ensaios clínicos com o propósito de elucidar essa relação, um de larga escala feito por Bot M (2019) e outro com escala menor (Francis, et al., 2019; Parletta, et al., 2017; Slyepchenko, et al., 2016). Sendo que no primeiro estudo, a dieta mediterrânea

não demonstrou efeitos significativos no comportamento de adultos com manifestações subclínicas de depressão, enquanto no segundo apresentou a melhora desses sintomas com mudança para a mesma dieta.

Ademais, com relação à microbiota do indivíduo com transtorno depressivo propriamente dito, também há alteração. A presença e diversidade de microrganismos intestinais em pacientes deprimidos são reduzidas em comparação com os indivíduos saudáveis. As famílias Lachnospiraceae e Ruminococcaceae apresentam menor abundância em pacientes com depressão, assim como os gêneros *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Du Yu, et al., 2020; Jiang, et al., 2015).

Estudos mostram que uma maior proporção de Bacteroidales e níveis mais baixos de Lachnospiraceae estão associados à depressão. Em concordância com essas descobertas, nota-se uma diminuição na representação de Firmicutes, mas um aumento na representação de Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria em amostras fecais de pacientes deprimidos (Du Yu, et al., 2020; Jiang, et al., 2015). Ademais, a microbiota intestinal é determinada ao longo da vida sofrendo ação direta de fatores ambientais.

5. Considerações Finais

O intestino humano abriga cerca de 100 trilhões de micróbios de várias espécies diferentes (Bates, 2017). Cada tipo de microflora desempenha funções específicas e é influenciado por fatores como alimentação, genes, uso de medicamentos e estresse, o que pode levar à inflamação (Bates, 2017). O microbioma intestinal desempenha um papel crucial na produção de substâncias químicas chamadas metabólitos, incluindo neurotransmissores e ácidos graxos de cadeia curta, que estão relacionados ao humor e à saúde mental. Alterações na composição da microbiota podem afetar a produção desses metabólitos, contribuindo para sintomas depressivos (Limbana, et al., 2020).

No entanto, é importante ressaltar que a relação causal entre a microflora intestinal e a depressão ainda está sendo investigada, e a ordem dos eventos que ocorrem primeiro está sendo estudada para estabelecer uma conexão mais clara (Limbana, et al., 2020). Diante do exposto, qualquer alteração na composição da microbiota pode levar à produção de lipopolissacarídeos microbianos (LPS), que, por sua vez, desencadeiam respostas inflamatórias. As citocinas enviam sinais ao nervo vago, que está conectado ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em efeitos comportamentais (Simkin, 2019).

Outra perspectiva sugere que a inflamação no trato gastrointestinal pode levar à neuroinflamação, ativando a ação das células microgliais e desencadeando a via da quinurenina (Simkin, 2019). Esses processos estão associados ao desenvolvimento da depressão (Simkin, 2019). Diante disso, a partir de estudos foi observado que pacientes diagnosticados com condições mentais, incluindo depressão, demonstraram disbiose do microbioma intestinal (Limbana, et al., 2020). Ao analisar os dados adicionais da revisão, constatou-se que pacientes com depressão apresentam uma redução marcante nas bactérias *Faecalibacterium* e *Coprococcus*, que são de suma importância para a produção de butirato que reduz a inflamação e atua no fortalecimento da barreira de defesa epitelial (Jiang, et al., 2015; Valles-Colomer, et al., 2019).

Cumprir destacar que, apesar do tema ser promissor, ainda existem poucos estudos e muitos questionamentos acerca do tema aqui trabalhado. Assim, por meio desta *Scooping Review*, estimula-se que novas pesquisas de amplo espectro sejam desenvolvidas para sua melhor elucidação.

Referências

- 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>
- Bates, M. (2017). *Gut Feeling: Researchers Are Discovering a Link Between Depression and Gut Bacteria*. *IEEE Pulse*, 8(6), 15–18. <https://doi.org/10.1109/MPUL.2017.2751118>
- Bercik, P., Collins, S. M., & Verdu, E. F. (2012). *Microbes and the gut-brain axis*. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(5), 405–413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>

- Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., et al. (2022). *The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice*. *Cell. Mol. Life Sci.*, 79(80). <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>
- Christofolett, G. S. F., Paiva, N. L. do C., Pinheiro, G. J., & Ferreira, T. C. (2022). *O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados à ansiedade e depressão / Intestinal microbioma and interconnection with neurotransmitters associated with anxiety and depression*. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 3385–3408. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-298>
- Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current opinion in psychiatry*, 28(1), 1–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415497>
- Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., & Ge, J. F. (2020). *Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression*. *Heliyon*, 6(6), e04097. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020309415>
- Evensel, A., & Tarhan, K. N. (2021). *Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 106, 110138. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110138>
- Firth, J., Gangwisch, J. E., Borisini, A., Wootton, R. E., & Mayer, E. A. (2020). *Food and mood: how do diet and nutrition affect mental wellbeing?* *BMJ*, 369(1). <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2382>
- Francis, H. M., Stevenson, R. J., Chambers, J. R., Gupta, D., Newey, B., & Lim, C. K. (2019). A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. *PLOS ONE*, 14(10), e0222768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222768>
- Guedes, et al. (2020). *Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão. Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa*, 7, 107-112. <https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/3002>
- Jiang, H., et al. (2015). *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. 10.1016/j.bbi.2015.03.016
- Landeiro, J. A. V. R. (2016). *Impacto da microbiota intestinal na saúde mental*. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vil%c3%a3o_Raposo.pdf
- Limbana, T., Khan, F., & Eskander, N. (2020). *Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think*. *Cureus*, 12(8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510518/>
- 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>
- Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). *Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014*. *Sci Rep*, 8(1), 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
- Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). *Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment*. Elsevier, 90, 104527. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
- Makris, A. P., Karianaki, M., Tsamis, K. I., & Paschou, S. A. (2020). *The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways*. *Hormones*, 20(1). <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00236-4>
- Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). *The Gut-Brain Axis*. *Annu Rev Med*, 73, 439-453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
- Minayo, M. de S., Miranda, I., & Telhado, R. S. (2021). *Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? Ciência & Saúde Coletiva*. <https://www.scielo.org/article/csc/2021.v26n9/4087-4099>
- Nobis, A., Zalewski, D., & Waszkiewicz, N. (2020). *Peripheral Markers of Depression*. *J. Clin. Med.*, 9(12), 3793. <https://doi.org/10.3390/jcm9123793>
- Orsolini, L., Pompili, S., Tempia Valenta, S., Salvi, V., & Volpe, U. (2022). *C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder?* *Int J Mol Sci*, 23(3), 1616. <https://doi.org/10.3390/ijms23031616>
- Osimo, E. F., Pillinger, T., Rodriguez, I. M., Khandaker, G. M., Pariante, C. M., & Howes, O. D. (2020). *Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5166 patients and 5083 controls*. *Brain Behav Immun*, 87, 901–909. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>
- Parletta, N., Zarnowiecki, D., Cho, J., Wilson, A., Bogomolova, S., Villani, A., et al. (2017). *A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED)*. *Nutritional Neuroscience*, 22(7), 474–487. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1437039>
- Ratto, R. S., et al. (2020). *Relationship between intestinal microbiota and depression*. *Research, Society and Development*, 9(12). <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11158/10068>
- Smith, R. S. (1991). *The macrophage theory of depression*. *Medical hypotheses*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1943879>
- Schachter, J., Martel, J., Lin, C. S., Chang, C. J., Wu, T. R., Lu, C. C., et al. (2018). *Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota*. *Brain, Behavior, and Immunity*, 69, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.001>
- Simkin, D. R. (2019). *Microbiome and Mental Health, Specifically as It Relates to Adolescents*. *Current Psychiatry Reports*, 21(9). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1075-3>
- Slyepchenko, A., Maes, M., Jacka, F. N., Köhler, C. A., Barichello, T., McIntyre, R. S., et al. (2016). *Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(1), 31–46. <https://doi.org/10.1159/000448957>

- Tan, C., Yan, Q., Ma, Y., Fang, J., & Yang, Y. (2022). *Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis*. *Front Neurol*, 13, 1015175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1015175>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., et al. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Tolkien, K., Bradburn, S., & Murgatroyd, C. (2019). *An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis*. *Clinical Nutrition*, 38(5), 2045–2052. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.007>
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., et al. (2019). *The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression*. *Nature Microbiology*, 4(4), 623–632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
- 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>
- Yao, H., Zhang, D., Yu, H., Shen, H., Liu, H., Meng, F., et al. (2023). *The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: A narrative review*. *Physiology & Behavior*, 260, 114056. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>
- Zhu, F., Tu, H., & Chen, T. (2022). *The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect*. *Nutrients*, 14(10), 2081. <https://doi.org/10.3390/nu14102081>